

## The renin-angiotensin system and end-organ damage

There is unequivocal evidence that reducing blood pressure – especially systolic blood pressure – reduces total mortality, cardiovascular mortality, stroke, and heart-failure events.<sup>15-17</sup> The evidence is less clear, however, in relation to the precise benefits for end-organ damage.

"We know that hypertension causes end-organ damage, and that there is a consistent relationship between blood pressure, stroke, cardiovascular disease, and renal failure," Dr Kario explains. "However, reducing blood pressure does not appear to reduce end-organ damage to the same degree, which suggests that blood pressure may not be the only factor involved."

The renin-angiotensin system (RAS) has long been implicated in the pathogenesis of a wide variety of diseases affecting the heart, vascular system, and kidneys.<sup>18,19</sup> In the heart, the most important effector peptide of the RAS – angiotensin II – is a key mediator of left-ventricular hypertrophy, which is a common consequence of persistent hypertension<sup>20</sup> and dramatically increases the risk of cardiovascular events in patients with essential hypertension.<sup>21</sup>

In the kidneys, in concert with inflammatory mediators and growth factors, angiotensin II acts to produce an increase in vascular tone and proliferative changes, oxidative stress, and prothrombotic effects that may accelerate renal failure.<sup>19</sup>

According to Dr Kario, if optimal end-organ protection is to be achieved in patients with hypertension, interventions are required that

block angiotensin II activity, while at the same time effectively lowering blood pressure. "In my mind, we need to take a 2-pronged approach to managing patients with hypertension. We need to lower blood pressure by decreasing systemic vascular resistance, and we need to suppress local RAS activity in order to achieve maximal end-organ protection."

The cardiovascular risks in the morning are various, and they are closely associated with each other. In addition, the RAS is activated in the morning and may contribute to the morning blood pressure surge and morning increase in cardiovascular risk. Recently, it has been demonstrated that, in addition to circulating factors, the tissue RAAS of the cardiovascular system also exhibits diurnal variation, possibly in relation to a clock gene.<sup>22-24</sup> In addition to the reduction in the morning blood pressure level, the morning activation of the tissue RAAS might be effectively suppressed, leading to more effective protection against hypertensive target-organ damage and cardiovascular events in hypertensive patients.

## Reducing cardiovascular risk and end-organ damage

Two classes of drugs that target the RAS act at the level of angiotensin II blockade: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs). ACE inhibitors reduce physiological levels of circulating angiotensin II by preventing its formation from the precursor (angiotensin I), whereas ARBs act specifically at the level of the type 1 angiotensin II (AT1) receptor to block the action of angiotensin II (Figure 1).<sup>25,26</sup>

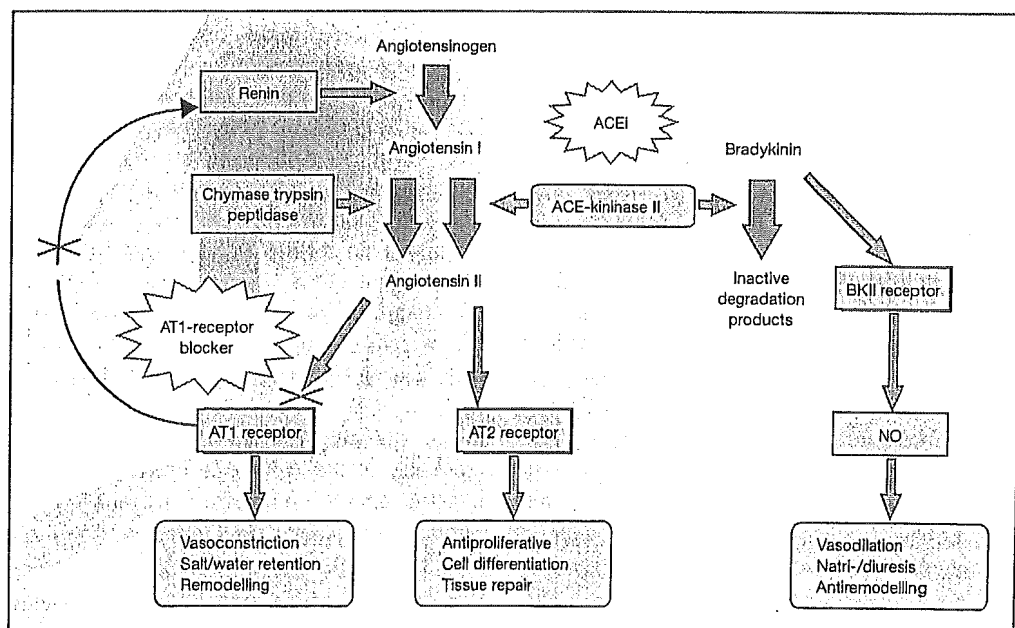


Figure 1. Sites of action of ACE inhibition and AT1-receptor blockade in the renin-angiotensin system.<sup>21</sup>

ACE = angiotensin-converting enzyme;  
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor;  
AT = angiotensin II;  
BK = bradykinin;  
NO = nitric oxide.

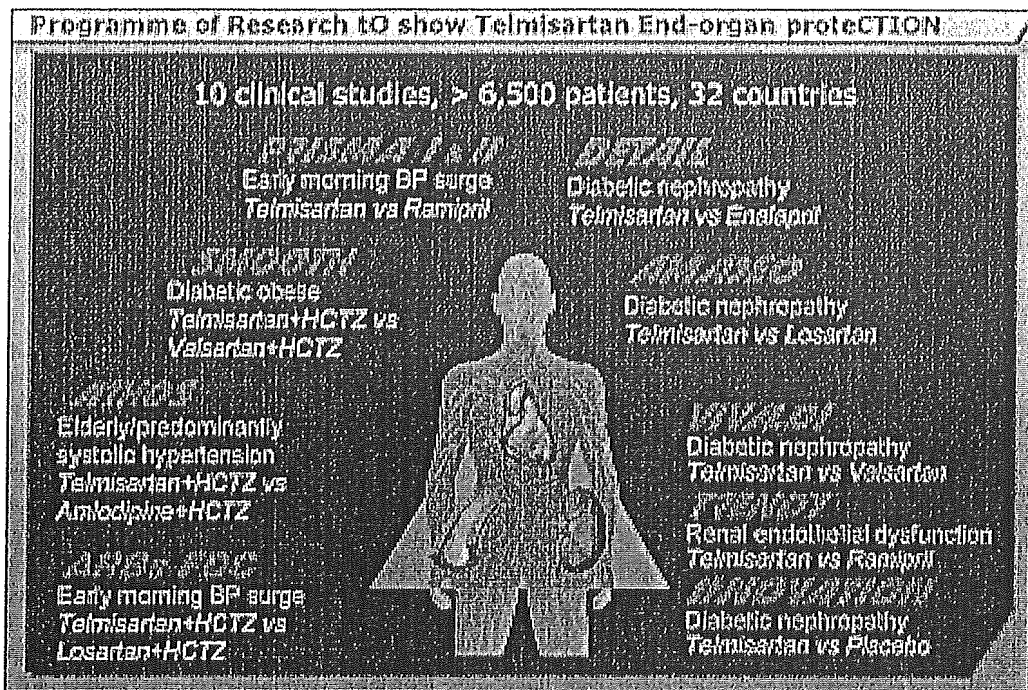


Figure 2. The vascular and blood pressure (BP) component of The PROTECTION programme is made up of 5 trials designed to provide further evidence for the antihypertensive efficacy of telmisartan on the early morning BP surge in at-risk patients, such as obese diabetics and elderly patients with predominantly systolic hypertension.<sup>19</sup> This component of The PROTECTION programme will also provide further data on the comparative efficacy of telmisartan and other widely used antihypertensive treatments, including a calcium channel blocker (amlodipine), an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril), losartan, and valsartan. Efficacy will be assessed using ambulatory BP monitoring, which allows for 24-hour monitoring of BP and has been found to provide a better correlation with the development of left ventricular hypertrophy and with the risk of target-organ damage resulting from hypertension.<sup>27,28</sup>

Both ACE inhibitors and ARBs have proven to be highly successful therapies for the control of hypertension.<sup>29-33</sup> In addition, there is good evidence that ACE inhibitors reduce the risk of cardiovascular disease in high-risk patients, resulting in increased survival and prevention of myocardial infarction (MI), strokes, heart failure, and nephropathy. Recent data also suggest that ACE inhibitors may also prevent diabetes mellitus.<sup>34</sup> These benefits suggest that interrupting the RAS with ACE inhibitors has a widespread vasculoprotective effect, providing that blood pressure is also adequately controlled.<sup>33</sup> Evidence that RAS blockade by ARBs also improves long-term clinical outcomes in patients with cardiovascular disease has also begun to emerge.<sup>35-43</sup> It is becoming increasingly apparent that the cardio- and renoprotective effects associated with ARBs in at-risk patients result from benefits beyond their blood-pressure-lowering capabilities.<sup>19</sup> More specifically: studies conducted in patients with type 2 diabetes have demonstrated that ARBs can delay the progression to overt diabetic nephropathy and ESRD independently of any effect on blood pressure.<sup>36-39</sup> ARBs have also been shown to reduce left-ventricular mass,<sup>37,40</sup> fatal and non-fatal stroke and MI.<sup>43</sup> In addition, ARBs have

been shown to reduce new-onset diabetes.<sup>43-45</sup> "There is every indication to suggest that ARBs may offer significant benefits in terms of end-organ protection," says Dr Kario. "Ongoing studies investigating the long-term protective effects of these treatments on morbidity and mortality in patients with hypertension, heart failure, type 2 diabetes, MI, and other vascular disease should yield confirmation of this hypothesis over the next few years." It is well accepted that therapies directed at the RAS (ACE inhibitors, ARBs) have been associated with a reduction in cardiovascular morbidity and mortality. It has been suggested that combining ACE inhibitors and ARBs would provide even further benefit, beyond that of either agent alone. Some studies in patients with heart failure have indeed shown benefit with a combination treatment.<sup>46-48</sup> However, no beneficial effects were found in patients with MI.<sup>49</sup> In patients with diabetic nephropathy,<sup>50,51</sup> dual blockade of the RAS was shown to provide superior effects compared with monotherapy. Although the results are promising, "long-term trials are needed to further establish the role of dual blockade of the RAS in renal and cardiovascular protection," explained Dr Kario.

"There is every indication to suggest that ARBs may offer significant benefits in terms of end-organ protection"

## End-organ protection: ongoing research

The increasingly compelling evidence that ARBs may improve the prognosis of patients with cardiovascular risk factors has led to the initiation of several major international research programmes. One of the largest ongoing programmes consists of phase IV studies investigating the effects of the ARB telmisartan on end-organ disease. Telmisartan has clinically proven antihypertensive activity that is sustained over the 24-hour dosing interval, and the PROTECTION (Program of Research to show Telmisartan End-organ proteCTION) programme

has been designed to assess the benefits of the drug in patients at high risk of renal, cardiac, and vascular damage (Figure 2).<sup>19</sup>

The PROTECTION programme, which will involve more than 6,500 patients in more than 30 countries, uses gold-standard techniques for assessing blood pressure (i.e. ABPM). From all the studies in the PROTECTION programme, 5 studies will evaluate the effects of telmisartan on early morning blood pressure control. Three of them will examine the effects of a fixed-dose combination of telmisartan and the diuretic hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension and in hard to treat, at risk populations such as patients with diabetes, obesity, and elderly with isolated systolic hypertension.

"The PROTECTION programme has been designed to identify and characterize the benefits of telmisartan on end-organ disease in many different types of patients," says Dr Kario. "It is a hugely ambitious programme but we hope that over the next 2–3 years it will help us to answer some key questions about the end-organ-protective effects of the ARBs in general, and of telmisartan in particular.

"We are now conducting a comparison study, Japan Morning Surge – Telmisartan vs Valsartan Comparison (J-TELM) Study, using telmisartan and valsartan, which evaluates the difference in the blood-pressure-lowering effect of these drugs on morning blood pressure, insulin resistance, and target-organ damage (left-ventricular hypertrophy and microalbumin excretion) in Japanese patients with hypertension. There are significant racial differences in the demographics of cardiovascular disease. Coronary artery disease is much less common in Japan, but stroke is more common in Japanese people than in Westerners. A high-salt diet is popular in Japan. This may partly explain the higher incidence of stroke in other populations whose diet is also high in salt. The high-salt intake with the Japanese diet<sup>52</sup> may augment the difference in the effectiveness of different ARBs on morning surge in blood pressure and tissue RAS activity." ◀

## References

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Hypertension 1995;25:305-13.
2. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Hypertension 1995;26:60-9.
3. Hajjar I, Kotchen TA. JAMA 2003;290:199-206.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Hypertension 2003;42:1206-52.
5. Cutler JA. J Hypertens Suppl 1996;14:S3-6.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002;360:1903-13.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. N Engl J Med 2001;345:1291-7.
8. Manca G, Parati G. J Hypertens 2003;21 Suppl 6:S17-23.
9. Maron B, Kogan J, Proscham M, et al. J Am Coll Cardiol 1994;23:1405-9.
10. Kario K, Shimada K, Pickering TG. J Cardiovasc Pharmacol 2003;42 Suppl 1:S87-91.
11. White W. J Hypertens 2003;21 Suppl 6:S9-15.
12. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Circulation 2003;107:1401-6.
13. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, et al. J Hypertens 2004;22:1113-8.
14. Kario K, Yasui N, Yokoi H. IEEE Eng Med Biol Mag 2003;22:81-8.
15. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. JAMA 1997;278:212-16.
16. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991;265:3255-64.
17. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. JAMA 1999;282:539-46.
18. Unger T. J Hypertens 2003;21 Suppl 6:S3-7.
19. Weber M. J Hypertens 2003;21 Suppl 6:S37-46.
20. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Am J Hypertens 2001;14:106-13.
21. Kannel WB. Eur Heart J 1992;13 Suppl G:34-42.
22. Kawasaki T, Cugini P, Uezono K, et al. Horm Metab Res 1990;22:636-9.
23. Nonaka H, Emoto N, Ikeda K, et al. Circulation 2001;104:1746-68.
24. Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, et al. Hypertension 2002;40:827-33.
25. McInnes GT. J Hypertens Suppl 2001;19 Suppl 1:S61-7.
26. Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg R, et al. Eur Heart J 1999;20:997-1008.
27. Manca G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Circulation 1997;95:1464-70.
28. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. J Hypertens 1993;11:1133-7.
29. Bicket DP. Using Am Fam Physician 2002;66:461-8.
30. Hernandez-Hernandez R, Sosa-Canache B, Velasco M, et al. J Hum Hypertens 2002;16 Suppl 1:S93-9.
31. Contreras F, de la Parte MA, Cabrera J, et al. Am J Ther 2003;10:401-8.
32. Burnier M. Drugs 2002;62:21-9. [In French.]
33. Weber MA. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003;4:62-73.
34. Teo K, Yusuf S, Anderson C, et al. Am Heart J 2004;148:52-61.
35. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, et al. Circulation 1998;98:2037-42.
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. N Engl J Med 2001;345:861-9.
37. Dahlöf B. Am J Hypertens 2001;14:174-82.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. N Engl J Med 2001;345:851-60.
39. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. N Engl J Med 2001;345:870-8.
40. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. Am J Med 2003;115:41-6.
41. Viberti G, Wheelton NM. Circulation 2002;106:672-8.
42. Cupisti A, Rizza GM, D'Alessandro C, et al. Biomed Pharmacother 2003;57:166-72.
43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Lancet 2002;359:995-1003.
44. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Lancet 2004;363:2022-31.
45. Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Circulation 2004;109:2054-7.
46. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Circulation 1999;100:1056-64.
47. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Lancet 2003;362:767-71.
48. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJ, et al. Int J Cardiol 2004;93:105-11.
49. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
50. Jacobson P, Andersen S, Rossing K, et al. Kidney Int 2003;63:1874-80.
51. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, et al. Diabetes Care 2003;26:2268-74.
52. Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, et al. J Hum Hypertens 1999;13:735-41.

# American Heart Association Scientific Sessions 2004: Brain and Heart

7-10 November 2004, Ernest N Morial Convention, New Orleans, LA, USA

Joji Ishikawa and Kazuomi Kario<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Jichi Medical School, Tochigi, Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, 3311-1, Yakushiji, Minamikawachi-cho, Kawachi, Tochigi 329-0431, Japan; Tel.: +81 285 587 344; Fax: +81 285 445 317; [kkario@jichi.ac.jp](mailto:kkario@jichi.ac.jp)

*Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 3(1), 11-14 (2005)

Interactions between the brain and the heart are important in maintaining human health. However, the management and risk modification of cerebrovascular disease in relation to cardiovascular disease has been unclear. Left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (AF) increase the risk of cardiogenic stroke, and patients with myocardial infarction (MI) are at risk of developing these conditions.

In addition, atherosclerosis plays a key role in both cardiovascular events and ischemic stroke, which share similar risk factors. On the other hand, there are some differences in the impact of these risk factors. Pathophysiologic differences in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events remain unclear.

In this meeting there were a number of presentations relating to the risk factors for stroke, including genetic and inflammatory factors. This article is a brief review of these presentations.

## Overall & sex-specific trends, & prognosis of ischemic stroke following incident atrial fibrillation: data spanning two decades (1980-2000) (1)

The authors of this presentation followed the residents of Olmsted County, MN, USA, for 20 years. Of the 4618 subjects who had AF, 10.8% had a first ischemic stroke during the mean follow-up period of 5.5 years. Cumulative incidence of first stroke was 9.7 and 17.3% at 5 and 10 years, respectively. The use of anticoagulation during the first year after AF rose comparably over time (10 to 30%).

The risk of ischemic stroke decreased by approximately 3.4% per year over 20 years. The occurrence of post-AF ischemic stroke was associated with significantly increased mortality risk (hazard ratio: 2.60).

## Comments

Following the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study [2], the importance of anticoagulation drug use after AF was well known among clinical physicians. This report may show that this knowledge has led to an increase in the use of anticoagulants and the reduction of ischemic stroke. Ischemic stroke post-AF is still associated with a high risk of mortality. This study encourages anticoagulation drug use after AF. However, the change in adverse effects due to anti-coagulation therapy over time was not clear in this study. Recently, thrombin inhibitors have been reported to decrease the risk of ischemic stroke after AF and reduce adverse effects such as intracerebral bleeding [3]. The potential of thrombin inhibitors may add a new feature to stroke prevention after AF in the next 10 years.

## Combined carotid endarterectomy/coronary artery bypass: is it effective at reducing perioperative stroke? (4)

Extracranial internal carotid artery disease is a risk factor for perioperative stroke in patients undergoing coronary artery

bypass (CAB). Durand and colleagues reported that carotid stenosis was not associated with an increased perioperative stroke rate in CAB patients and that combined CAB/carotid endarterectomy (CEA) did not reduce stroke rates. They concluded that the heightened risk associated with carotid disease in CAB patients might be largely attributable to a subset of high-risk patients with carotid occlusion.

## Comments

The authors suggested in this presentation that combined CAB/CEA is only beneficial in patients with carotid occlusion. Therefore, preoperative evaluation of the carotid artery is important. In this study the evaluation of the carotid artery was performed using peak systolic velocities obtained by color-flow Doppler. The difference in results that may relate to the degree of stenosis derived from diameter, a common measure of carotid stenosis, was unclear.

The management of patients with bilateral stenoses and symptomatic ipsilateral carotid stenosis remains problematic. Until these problems are resolved, combined CAB/CEA therapy can be recommended for high-risk patients with ipsilateral carotid occlusion.

## Intensive & moderate lipid-lowering strategies with statins are associated with a similar risk of cerebrovascular events in patients with acute coronary syndromes (5)

Treatment with statins has been shown to reduce the incidence of cerebrovascular diseases [6], although some epidemiologic studies have shown that high plasma total cholesterol or low-density lipoprotein (LDL) levels are not risk factors for stroke. Mega and colleagues reported here that intensive lipid lowering (atorvastatin 80 mg/day) does not reduce stroke rates, compared with moderate lipid lowering (pravastatin 40 mg/day). This result differs from those that found that cardiovascular events were reduced by intensive statin

therapy [7]. In this study, mean 30-day C-reactive protein (CRP) levels tended to be higher in patients who developed cerebrovascular events in both groups. Patients who had a stroke while on pravastatin had consistently higher LDL levels than those patients who had a stroke while on atorvastatin. These data suggest that statins have pleiotropic effects that reduce cerebrovascular events, and that CRP level may be a predictor of stroke risk in patients taking statins.

#### Comments

Benefit from intensive statin therapy was seen not in cerebrovascular disease patients, although it was seen in those with cardiovascular disease. What is the mechanism that caused this difference? The pleiotropic effects of statins may be a key to solving the pathogenesis of cerebrovascular events.

In this study, patients were enrolled from the Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) trial and all of them had acute coronary syndromes. Patients with acute coronary syndrome might have altered left ventricular function, possibly increasing their risk of thromboembolic stroke.

#### Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, high-sensitive C-reactive protein, & risk for ischemic stroke in middle-aged men & women in the ARIC study [8]

CRP as measure of inflammatory markers, is reported to identify individuals at increased risk of stroke. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), a proinflammatory enzyme, is secreted by macrophages.

Ballantyne and colleagues presented prospective data from 127,373 apparently healthy middle-aged men and women (the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). Lp-PLA<sub>2</sub> was associated with a 1.84-times higher risk of stroke in the highest tertile of Lp-PLA<sub>2</sub> individuals, after adjustment for confounding factors including LDL and high-density lipoprotein (HDL) levels. Moreover, individuals with the highest tertile of Lp-PLA<sub>2</sub> and high

CRP (>3 mg/l) had a 10.88-times higher risk of ischemic stroke than individuals with low levels of both.

#### Comments

This study demonstrated that Lp-PLA<sub>2</sub> has an additive effect with CRP in the incidence of ischemic stroke. It was also reported that there was a significant interaction between CRP and Lp-PLA<sub>2</sub>. What is the difference between these two risk factors in the pathogenesis of stroke? Why did Lp-PLA<sub>2</sub> have an additive effect with CRP on risk? In whom should Lp-PLA<sub>2</sub> be measured? The answers to these questions should be the subject of further research.

#### Elevated homocysteine level is independently associated with the progression of aortic arch atheroma [9]

Aortic arch atheroma, visible on transesophageal echocardiography, is a risk factor for stroke. Varanasi and colleagues followed 207 patients with stroke or transient ischemic attack for 12 months. Those patients with elevated homocysteine levels experienced a greater change in arch thickness.

#### Comments

High homocysteine levels are reported to be a risk factor for developing aortic arch atheroma in patients with a history of stroke/transient ischemic attack. This study showed the possibility that homocysteine-lowering therapies, such as vitamin B and folic acid, can modify the natural history of stroke patients; however, the mechanism of the progression of atherosclerosis with elevated homocysteine levels is unclear.

#### Cognitive deficit following cardiac surgery is not a function of perioperative cerebral ischemia [10]

Neurocognitive dysfunction is a critical complication after cardiac surgery. While stroke is rare, over 50% of patients suffer from neurocognitive dysfunction. Cook and colleagues performed diffusion-weighted image magnetic resonance imaging (DW-MRI) 3 to 7 days postoperatively and compared cognitive function before and after surgery. In this study, 24% of patients showed acute ischemic findings on DW-MRI; however, neurocognitive

testing before discharge showed a cognitive decline in 96% of patients tested. Early deficits occurred in patients with or without ischemic change. Cognitive dysfunction persisted in 24% of patients at 30 days postoperatively, while none of these patients had perioperative ischemic stroke on DW-MRI.

#### Comments

Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery was found not to be due to perioperative cerebral ischemia in this study. It showed that prediction of cerebral ischemia does not reduce neurocognitive dysfunction. If so, what caused cognitive dysfunction postoperatively? Anemia can cause cognitive deficit [11], and this was not evaluated in the study. The mechanisms of cognitive deficit are not yet known, and further evaluation is needed to understand and prevent cognitive dysfunction.

#### Identification of genetic risk factors for atherosclerosis & drug response markers using clinical trials of the cholesterol-lowering drug, pravastatin [12]

Paroxonase (PON)1, an enzyme that resides on circulating lipoprotein particles, has been implicated in atherosclerosis in previous studies. Ronade and colleagues reported in this study that a Glu/Arg single nucleotide polymorphism at residue 192 that affects the ability of PON1-bearing HDL particles to protect LDL from oxidation *in vitro* was significantly associated with stroke. Gln/Arg heterozygotes were at a 2.7-times greater risk, and Arg/Arg homozygotes were at a 2.4-times greater risk than Gln/Gln homozygotes. The attributable fraction was approximately 40% in this cohort of high-risk Caucasians.

#### Comments

Incidence of cerebrovascular disease is reported to be decreased by statin use, although LDL level has not been found to be a risk factor for stroke in epidemiologic studies. It was thought that this effect was derived from the pleiotropic effects of statins. Ronade and colleagues report on the genetic differences in PON1 and demonstrate the possibility that this could be the cause of the pleiotropic effect of statins. Could genetic difference cause this effect?

Caucasians experience cardiovascular events more frequently than cerebrovascular events. Is there any difference in the genetic effects on cardiovascular and cerebrovascular events? A population-based study is needed to answer these questions.

**C-reactive protein as a risk factor for multiple silent cerebral infarcts in Japanese hypertensive subjects (13)**

High-sensitive (hs)CRP, a marker of inflammation, has been reported to be a risk factor for stroke in western countries. The general population of Japan is reported to have a tenth of the level of hsCRP compared with that found in western populations. Ishikawa and colleagues in the Jichi Medical School Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) Study, Wave 1 (principal investigator: Kazuomi Kario) reported that such low levels of hsCRP could be a risk factor for multiple silent cerebral infarctions [14,15]. Silent cerebral infarcts are recognized as strong predictors of future stroke [16] and psychocognitive dysfunction [17]. These results strongly suggest that hsCRP is risk factor for stroke and dementia even at the low level seen in the Japanese population. Data was also presented for Japanese-American men, who had hsCRP levels between those of native Japanese and western general populations [18].

**Comments**

Is the risk associated with hsCRP different for cardiovascular and cerebrovascular events? Which is more important, genetics or lifestyle? The answers to these questions cannot be concluded from this study. However, these data may be suggestive that further evaluation is needed in a prospective study.

**References**

- 1 Miyasaka Y, Barnes ME, Cha SS, Bailey KR, Tsang TSM. Overall and sex-specific trends and prognosis of ischemic stroke following incident atrial fibrillation: data from 2 decades (1980–2000). *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2976).
- 2 The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison

**Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke (19)**

It has been reported that inflammation is related to the pathogenesis of atherosclerosis and progression to ischemic stroke. Flex and colleagues measured polymorphisms in the CRP, interleukin-6, macrophage migration inhibitory factor 1, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, E-selectin and matrix metalloproteinase (MMP)-3 genes in 237 individuals with a history of ischemic stroke and 223 age- and sex-matched controls. MCP-1, ICAM-1, E-selectin and MMP-3 gene polymorphisms were significantly and independently associated with stroke history, with adjusted odds ratios of 6.7, 4.9, 11.5 and 2.1, respectively.

**Comments**

In this study, proinflammatory genetic polymorphisms were significantly more common in patients with a history of stroke. This report shows the possibility of using proinflammatory genes as markers of stroke events. The effects of gene polymorphisms on the pathogenesis of stroke events remain unclear. In order to confirm whether the effect of polymorphisms in proinflammatory marker genes goes beyond the levels of these markers, further prognostic evaluation is needed.

**Modifiable risk factors for stroke in high-risk patients following acute myocardial infarction: insight from the VALIANT study (20)**

Patients with a history of MI have increased risk for stroke because of complicated left ventricular function.

Sampson and colleagues reported from the large VALsartan In Acute myocardial infarction Trial (VALIANT) database that diastolic blood pressure levels above 90 mmHg, history of stroke or ischemic attacks, AF following MI, black race and age were strong predictors for stroke after adjustment for confounding factors.

**Comments**

Patients who suffer MI are at risk of left ventricular dysfunction and the occurrence of cardiogenic stroke. In this study, modifiable risk factors for stroke after MI were diastolic blood pressure and AF, and this shows the importance of the control of the usual risk factors, even after MI has occurred. However, the differences in stroke risk in atherosclerotic and cardiogenic events were not evaluated in this study.

**Summary**

The brain and heart work together. In the management of patients with heart disease, the consideration and prevention of cerebrovascular disease is important. In order to care for the brain and heart, the similarities and differences between cardiovascular and cerebrovascular events require clarification. Racial differences, gene polymorphisms and differences in the effects of statins may be a clue to solving this problem. In this session, new markers of lipid metabolism, such as LP-PLA<sub>2</sub> and PON1 were reported. These markers are promising; however, further evaluation is needed before these markers will be of use in the clinical setting, due to a lack of evidence.

- 4 Durand DJ, Baumgartner WA, Fleischman B, Conte JV, Vricella LA, Yuh DD. Combined carotid endarterectomy (CEA)/coronary artery bypass (CAB): is it effective in reducing perioperative stroke? *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2977).
- 5 Mega JL, Cairns R, Cannon CP. Intensive and moderate lipid lowering strategies with statins are associated with a similar risk of cerebrovascular events in patients with acute coronary syndromes. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2977).

- Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2978).
- 6 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 363, 757–767 (2004).
  - 7 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH *et al*. Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT–TIMI) 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 350, 1495–1504 (2004).
  - 8 Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H *et al*. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities study. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2979).
  - 9 Varanasi JS, Hinderliter AL, Duch PM, Menon V, Oppenheimer SM, Ohman EM. Elevated homocysteine level is independently associated with progression of aortic arch atheroma. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2980).
  - 10 Cook DJ, Trenerry MR, Huston J 3rd. Cognitive deficit following cardiac surgery is not a function of perioperative cerebral ischemia. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2981).
  - 11 Floyd TF, McGarvey M, Ochroch EA *et al*. Perioperative changes in cerebral blood flow after cardiac surgery: influence of anemia and aging. *Ann. Thorac. Surg.* 76, 2037–2042 (2003).
  - 12 Ranade K, Lakoubova OA, Devlin JJ *et al*. Identification of genetic risk factors for atherosclerosis and drug response markers using clinical trials of the cholesterol-lowering drug pravastatin. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2982).
  - 13 Ishikawa J, Kario K, Morinari M. C-reactive protein as a risk factor for multiple silent cerebral infarcts in Japanese hypertensive subjects. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2983).
  - 14 Kario K, Shimada K, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 38, 238–245 (2001).
  - 15 Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38, 852–857 (2001).
  - 16 Kario K, Pickering TG, Umeda Y *et al*. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 107, 1401–1406 (2003).
  - 17 Kario K, Pickering TG. Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet* 355, 1645–1646 (2000).
  - 18 Curb D, Abbott RD, Rodriguez BL *et al*. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 107, 2016–2020 (2003).
  - 19 Flex A, Gaetani E, Papaleo P *et al*. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2984).
  - 20 Sampson UK, Kenchaiah S, Swedberg K *et al*. Modifiable risk factors for stroke in high-risk patients following acute myocardial infarction: insights from the VALIANT study. *American Heart Association Scientific Sessions 2004*. New Orleans, LA, USA, 7–10th November 2004 (Abstract 2985).

#### Affiliations

- Jeji Ishikawa, MD  
Jichi Medical School, Tochigi, Japan  
329-0498 Yakushiji 3111-1,  
Minamikawachi-machi, Japan  
Tel.: +81 825 443 557  
Fax: +81 825 445 317
- Kazuomi Kario, MD, FAHA, FACC, FACP  
Division of Cardiovascular Medicine,  
Department of Medicine, Jichi Medical School,  
3311-1, Yakushiji, Minamikawachi-cho,  
Kawachi, Tochigi 329-0431, Japan  
Tel.: +81 285 587 344  
Fax: +81 285 445 317  
kkario@jichi.ac.jp

# 早朝高血圧症の診断と治療

荻 尾 七 臣

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 132 卷 ・ 第 4 号

平 成 16 (2004) 年 8 月 15 日



# 早朝高血圧症の診断と治療

苅尾 七臣\*

**キーワード** 早朝高血圧 血圧モーニングサージ 血圧日内変動 時間生物学的アプローチ 心血管イベント

## はじめに

近年、早朝高血圧が注目を集めている。家庭で測定した早朝血圧レベルは、外来診察時の血圧に比較して、脳・心臓・腎臓、すべての心血管リスクとより密接に関連している。さらに、夜間から早朝にかけて上昇する血圧モーニングサージも、24時間血圧レベルとは独立してリスクとなる可能性が高い。しかし、高血圧日常診療の現状では、診察室での血圧コントロールが比較的良好な降圧療法中の高血圧患者においてさえも、その約半数以上に服薬前の早朝血圧レベルが高値を示しており、十分なコントロールがなされているとはいえない(図1)<sup>1)</sup>。すなわち、早朝高血圧は、現在の高血圧診療の盲点になっているといえる。

本稿では、早朝高血圧を日常診療でどのように捉え、治療するかについて自治医科大学の最新のデータを加えて解説する。

## I. 早朝高血圧の定義

最近の臨床研究では早朝血圧が脳・心臓・腎

臓、すべての心血管リスクと有意に関連していることが示されている。朝1回の血圧レベルを測定している大迫研究において、随時血圧よりも早朝血圧レベルのほうが、日本人地域一般住民の心血管死亡をより正確に予測している<sup>2)</sup>。

われわれは図2に示す早朝血圧と就寝時血圧を用いた早朝高血圧の定義を用いている<sup>3)</sup>。通常、家庭血圧を用い白衣高血圧を除外する場合には、家庭で複数回測定した血圧の平均を用いることにコンセンサスが得られている。したがって、まず早朝と就寝時収縮期血圧の平均[ME (morningness-eveningness) 平均]のカットオフ値 135mmHgにより、白衣高血圧を除外した。その後、その血圧差 (ME 差: 15~20 mmHg) により、「持続性高血圧」と「早朝 (優位) 高血圧」に分けた。すなわち、「早朝 (優位) 高血圧」は朝夕の血圧の平均値が高く、かつ朝夕の血圧変動性が著しい高血圧患者ということになり、朝夕の血圧差の少ない高血圧患者が「持続性高血圧」ということになる。

図3にわれわれの早朝 (優位) 高血圧の定義を用いた日本人高血圧患者の脳卒中リスクを示す。われわれは日本人高齢者高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究において明らかな心血管イベントの既往のない高齢者高血圧患者 (平均年齢 72 歳) 519 名の予後を対象に、ベースライン時に頭部 MRI と 24 時間血圧モニタリング (ABPM; ambulatory blood pressure monitoring) を実施し、心血管イベントの発症を



\*かりお・かずおみ：自治医科大学講師(循環器内科)。昭和62年自治医科大学卒業。平成元年国保北淡診療所。平成10年米国コーネル大学循環器センター研究員。平成12年米国マウントサイナイ医科大学循環器センター Assistant professor。平成12年現職。主研究領域/循環器疾患と高血圧症。

治療中高血圧患者969名 平均年齢66.5歳 男性42%  
参加医師45名 参加施設33施設

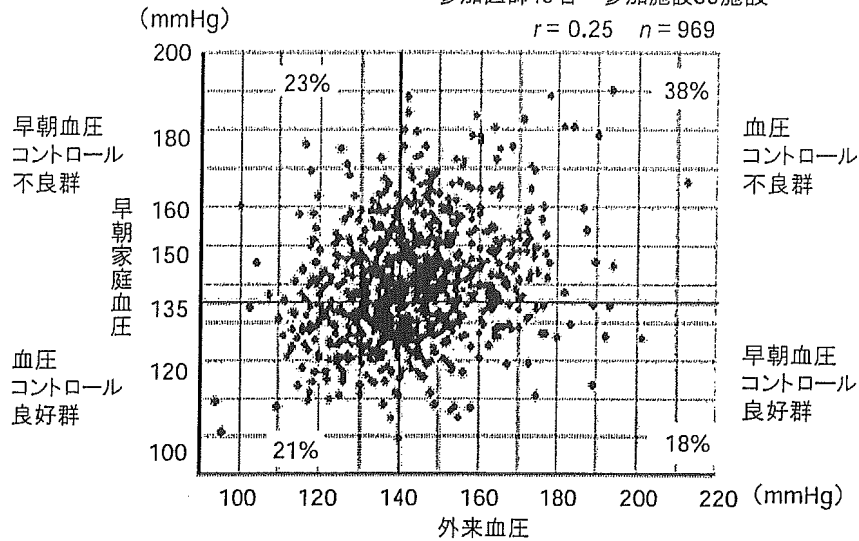


図1 Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) 研究

(Kario K, et al : Circulation 2003 ; 108 : e72-e73 より引用)

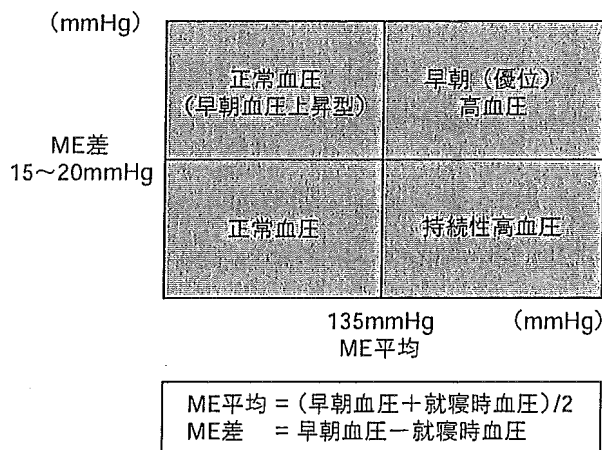


図2 家庭自己測定血圧を用いた早朝高血圧の定義 (自治医科大学)

平均 41 か月間追跡した<sup>4)</sup>。本研究では ME 平均と ME 差はそれぞれ独立して脳卒中リスクと関連していた<sup>5)</sup>。ME 平均 (収縮期血圧) のカットオフ値 135mmHg および ME 差 (収縮期血圧) のカットオフ値 20mmHg を用いて、朝夕の血圧変動の少ない白衣高血圧をコントロール群にした。その結果、「持続性高血圧」の脳卒中リスクは約 2 倍で、早朝 (優位) 高血圧では 6.6 倍になった<sup>3)</sup>。ME 平均が低い白衣高血圧群においては、血圧変動がある程度大きい「正常血圧 (早

(高血圧患者519名—補正因子：年齢，性別，BMI，喫煙，糖尿病，高脂血症，無症候性脳梗塞，降圧療法)

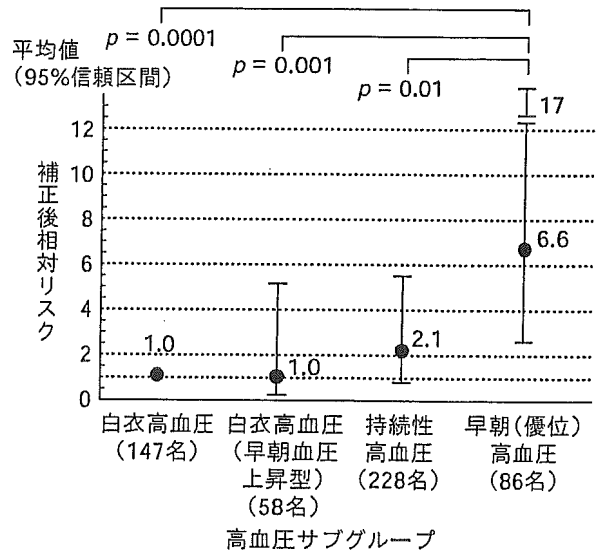


図3 日本人高血圧患者の脳卒中リスク (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)

[Kario K, et al : Morning Hypertension.(投稿準備中)]

朝血圧上昇型)」では脳卒中リスクの増加はなかった。

また、われわれは最近、治療中高血圧患者を対象に心エコーで高血圧性心疾患を評価し、家庭血圧コントロール状態との関連を検討した。ME 平均が同程度であるにもかかわらず、「持続

表1 早朝高血圧に関連する病態

<p>夜間高血圧 (riser/non-dipper) 型</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血管内血液量増加 (心不全, 腎不全等)</li> <li>自律神経障害 (糖尿病, パーキンソン病, シヤイ・ドレーガー症候群, 心臓移植後, 起立性低血圧等)</li> <li>二次性高血圧症 (褐色細胞腫, 原発性アルドステロン症, クッシング症候群等)</li> <li>食塩感受性高血圧</li> <li>睡眠障害 (睡眠時無呼吸症候群等)</li> <li>代謝症候群 (肥満)</li> <li>抑うつ状態</li> <li>痴呆</li> <li>高齢者</li> <li>黒人男性</li> <li>高血圧性臓器障害 (脳梗塞, 無症候性脳血管障害 (無症候性脳梗塞, 深部白質病変), 心肥大, 蛋白, 微量蛋白尿等)</li> </ul>
<p>サージ型</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>高齢者</li> <li>起立性高血圧</li> <li>睡眠障害 (睡眠時無呼吸症候群等)</li> <li>高血圧性臓器障害 (脳梗塞, 無症候性脳血管障害 (無症候性脳梗塞, 深部白質病変), 心肥大, 蛋白, 微量蛋白尿等)</li> <li>α交感神経活動亢進</li> <li>脱水</li> <li>大血管硬化</li> <li>圧受容体反射障害</li> </ul>

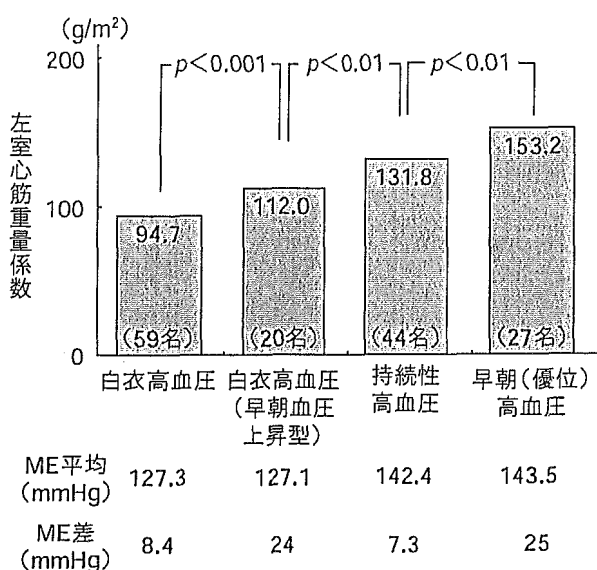


図4 治療中高血圧患者の早朝高血圧と左室肥大 (黒田敏男, 荻尾七臣ら: 第26回日本高血圧学会総会発表, 2003. 10. 31)

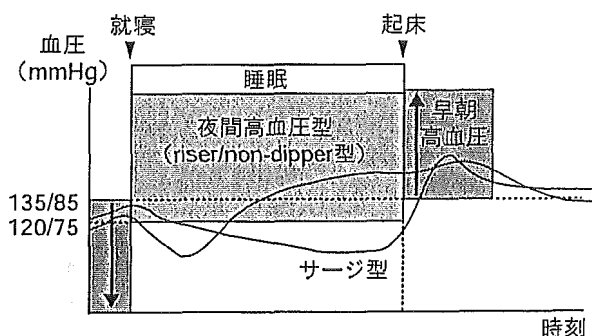


図5 早朝 (優位) 高血圧の2タイプの血圧日内変動異常

性高血圧」群に比較して, 「早朝 (優位) 高血圧」群で左室重量係数が大きく左室肥大が進行していた (図4).

以上の成績から, 白衣高血圧を除外した真に血圧レベルが高い高血圧患者において, 家庭血圧を用いた「持続性高血圧」と「早朝 (優位) 高血圧」のわれわれの定義は高血圧管理に役立つと考えている.

## II. 早朝高血圧の2つのタイプ

家庭血圧において再現性の良い著明な早朝高血圧では, 24時間血圧を用いて夜間血圧を評価

することによって2つのタイプに分けて考えられる (図5). すなわち, 夜間血圧が下降しない non-dipper 型や, 逆に夜間血圧が昼間の血圧レベルよりも上昇する riser 型などの夜間高血圧から移行するタイプ (夜間高血圧型早朝高血圧) と起床2時間前ごろから血圧が上昇し, 起床と共にさらに増加するサージ・タイプ (サージ型早朝高血圧) である. riser 型高血圧も血圧モーニングサージ型も共にそれぞれ独立して脳卒中リスクになる. これら2つのタイプの早朝高血圧に関連すると考えている病態を表1に挙げる<sup>9)</sup>.

### 1. 夜間高血圧型早朝高血圧

特に riser 型高血圧患者の心血管リスクは最も高く, 致死的脳卒中, 特に脳出血に加えて, 心臓突然死を含む心臓イベントのリスクにもな

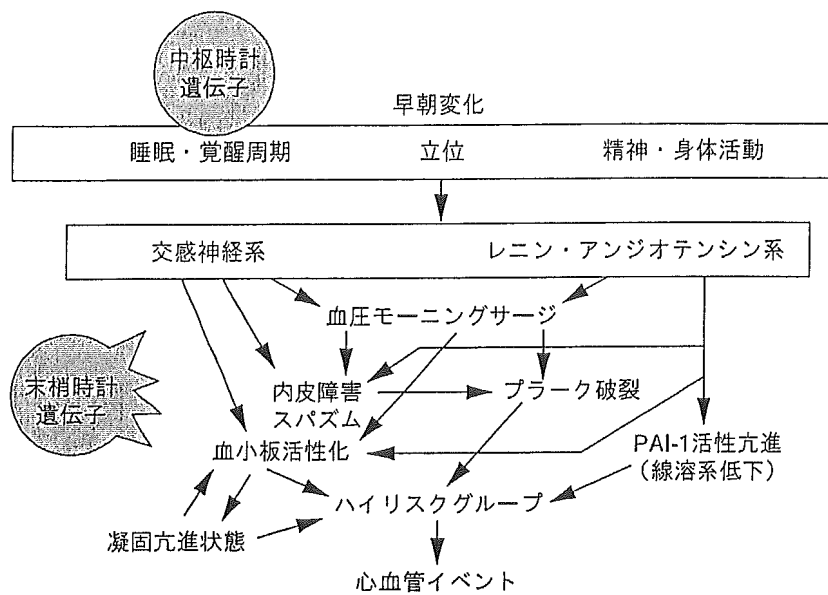


図6 心血管イベントの早朝発症メカニズム

[Kario K, et al : J Cardiovasc Pharmacol 2003 ; 42 (Suppl 1) : S87-S91 より引用]

る<sup>7-9)</sup>。高血圧患者に対する短時間作用型降圧薬を用いた不十分な夜間降圧は、この夜間高血圧タイプの早朝高血圧をもたらす<sup>10)</sup>。糖尿病、脳卒中後、心不全、睡眠時無呼吸症候群等もこのタイプの早朝高血圧を示すことが多い。しかし、糖尿病患者の心血管イベント発症時間帯を検討した研究では、発症に日内変動性が消失していることが報告されている。すなわち、このタイプの早朝高血圧のリスク増加の病態の本質は夜間にあり、早朝のリスク増加はその付加的延長上にある。

## 2. サージ型早朝高血圧

血圧モーニングサージが、心血管イベントの発症に関与している可能性が示唆されていたが、これまで実際に心血管イベントのリスクになるかどうかは明確ではなかった。われわれは自治医科大学 ABPM 研究において、血圧モーニングサージが無症候性脳梗塞と関連し、脳血管障害のリスクになることを報告した<sup>4)</sup>。本研究において、早朝血圧レベルと血圧モーニングサージはいずれも脳卒中リスクとして重要であった。

高血圧性心疾患との関連に関しては、桑島

巖博士らは高齢者高血圧患者を対象とした研究において、起床時の血圧モーニングサージは心エコーで評価した左室重量係数と相関していることを初めて示した<sup>11)</sup>。さらに、高血圧患者のモーニングサージ群では早朝において交感神経活動レベルの指数である心拍数 LF (low-frequency; 低周波数成分)/HF (high-frequency; 高周波数成分) 比の増加に加えて、QTc 時間が延長しており、QTc dispersion も増加していることを示す報告もある<sup>12)</sup>。したがって、モーニング

サージ群では、早朝の交感神経活動に対する心筋レベルの電気興奮にもばらつきがあり、不整脈を生じやすい状態にあることが示唆される。また、早期糖尿病性腎障害と血圧モーニングサージとの関連を示す報告もある<sup>13)</sup>。

## III. 臓器障害へのメカニズム

早朝には血圧のみならず、心血管反応性や血栓傾向など他の心血管リスク因子が増悪し、早朝の心血管イベントに関わる (図6)<sup>14)</sup>。血圧モーニングサージは、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の影響を受ける。正常人においても血圧モーニングサージは生理現象としてみられるが、その上昇度が著明な場合に心血管イベントのリスクになる。血圧モーニングサージ自体は、血管壁に対する直接的圧負荷に加え、血流増加による予り応力を増加させ、血管壁スパズムを生じやすくし、プラークの破裂を引き起こす可能性がある。また、動脈硬化による狭窄血管部位では高予り応力が生じ、血小板が活性化されることから、早朝の血小板凝集能亢進が血圧モーニングサージ自体によって引き起こされる可能性がある。血液線溶系阻害因子であ

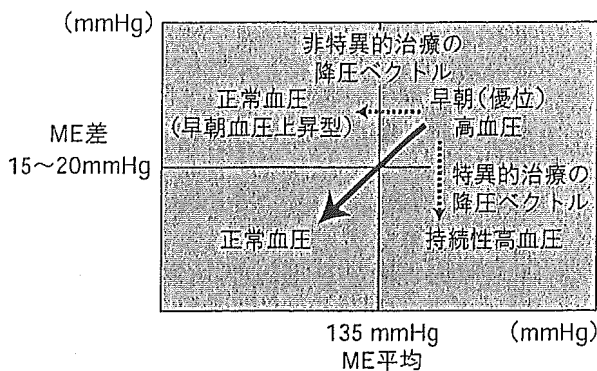


図7 家庭血圧を用いた早朝(優位)高血圧に対する降圧療法

非特異的治療……長時間作用型降圧薬(朝夕の2分割処方も考慮),利尿薬

特異的治療……α遮断薬の就寝前投与  
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬(就寝前投与も考慮)  
心拍数を抑制するカルシウム拮抗薬(シルニジピン,アゼルニジピン,ジルチアゼム)

る組織, プラスミノゲンアクチベータ阻害因子(PAI)-1も早朝に増加し, 症候性および無症候性心血管疾患のリスクを増加させることが知られている<sup>15)</sup>.

近年, 時間生物学的分野の分子生物学的研究の進展は目覚ましく, 1997年には哺乳類の視床下部において時計遺伝子がクローニングされ, 中枢の生体内時計を形成していることが報告された. さらに, この時計遺伝子は中枢神経のみならず, 末梢組織にも発現していることが明らかにされている. すなわち末梢組織にも細胞単位で体内時計が存在している. 中枢時計は各末梢時計を同期させ, 生体の日内リズムを調節している. 心血管系の日内リズムもこの中枢時計と心血管系組織に存在する末梢時計の両者の影響を受け形成されているものと考えられる. 中枢時計遺伝子に加えて, どの末梢組織の時計遺伝子が, どの程度, 上記の早朝に増悪する心血管リスクに関与しているのかは, 今後の重要な研究課題である.

#### IV. 早朝高血圧の治療

早朝には血圧のみならず多くの心血管リスク

因子が増悪することから, 降圧による心血管イベント予防利益がより大きい可能性がある. スタンダードな降圧療法中の高血圧患者は, 大半の降圧薬ではその降圧作用が24時間持続しないことから, 夜間高血圧型の早朝高血圧を示すことが多い. 通常の降圧療法に早朝高血圧をターゲットにした降圧療法を加えることによって, 心血管イベントがさらに有効に抑制されるであろう.

日常診療においては, まず家庭血圧自己測定によって早朝血圧レベルをモニターすることが最初の第一歩である. さらに, 朝夕の血圧差が収縮期血圧で15~20mmHg以上の著明な早朝高血圧では, ABPMを用いて夜間高血圧型か, サージ型かを同定することも意義がある. 具体的降圧療法は, 早朝血圧レベルを図7に示す非特異的および特異的治療を組み合わせ, 朝(薬剤服用前)と夕(就寝前)のME平均を135/85mmHg以下とし, 同時に朝夕のME差を15~20mmHg以内に抑制することを目指すことよ.

まず, 非特異的治療として24時間持続する長時間作用型降圧薬を使用することが原則である. これにより, ME平均を135mmHg(収縮期血圧)以下に低下させることを目標にする. 長時間作用型カルシウム拮抗薬<sup>16,17)</sup>や利尿薬がその典型薬剤である. しかし, 1日1回型の降圧薬においても, 実際に朝服用後, 翌朝まで降圧力が持続する薬剤は少なく, その降圧力の持続は個人差がある. 実際に処方をして, ME差が15~20mmHg以上である場合, 朝夕(あるいは就寝時)2分割処方が有用であることもある.

特異的治療としては, 早朝に増悪する交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系等の抑制薬がある. α遮断薬の就寝前投与により早朝血圧が比較的特異的に低下する<sup>18,19)</sup>. β遮断薬単独では早朝血圧の特異的低下はみられない. レニン・アンジオテンシン系が早朝に亢進することから, アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体

拮抗薬は特異的治療ともいえる<sup>20,21)</sup>。しかし、実際に朝1回投与では翌日早朝まで降圧力が持続しない薬剤もある。1日2分割投与や就寝前投与が有用な場合がある<sup>21)</sup>。また、最近、心拍数増加の抑制作用も合わせ持つシルニジピン、アゼルニジピンやジルチアゼム等のカルシウム拮抗薬も特異的治療の特徴を有する。

### まとめ

心血管疾患のより有効な予防治療には、ガイドラインに沿ったスタンダードな高血圧診療に加え、まず家庭血圧を利用し、早朝に焦点を合わせた時間生物学的アプローチが推奨される。

### 文 献

- 1) Kario K, Eguchi K, Umeda Y, *et al* : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Response. *Circulation* 2003 ; 108 : e72—e73.
- 2) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, *et al* : 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.
- 3) Kario K, Pickering TG, Shimada K, *et al* : Morning Hypertension. (投稿準備中)
- 4) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, *et al* : Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1401—1406.
- 5) Kario K, Eguchi K, Umeda Y, *et al* : Morning blood pressure surge and the risk of stroke. *Circulation* 2003 ; 108 : e110—e111.
- 6) Kario K, Eguchi K, Hoshida S, *et al* : U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives : orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 133—141.
- 7) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, *et al* : Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001 ; 38 : 852—857.
- 8) Kario K, Shimada K, Pickering TG : Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension : clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 ; 41 (Suppl 1) : S61—S66.
- 9) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, *et al* : Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure : the Ohasama study. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2183—2189.
- 10) Chonan K, Hashimoto J, Ohkubo T, *et al* : Insufficient duration of action of antihypertensive drugs mediates high blood pressure in the morning in hypertensive population : the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens* 2002 ; 24 : 261—275.
- 11) Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, *et al* : Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients : relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995 ; 8 : 29—33.
- 12) Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, *et al* : Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003 ; 41 : 237—243.
- 13) Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ : Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 261—264.
- 14) Kario K, Shimada K, Pickering TG : Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 ; 42 (Suppl 1) : S87—S91.
- 15) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, *et al* : Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 871—877.
- 16) Kario K, Shimada K : Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 261—268.
- 17) Eguchi K, Kario K, Hoshida Y, *et al* : Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004 ; 17 : 112—117.
- 18) Kario K, Schwartz JE, Pickering TG : Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin : Results from the HALT Study. *Hypertension* 2000 ; 35 : 787—794.
- 19) Kario K, Pickering TG, Hoshida S, *et al* : Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease : role of the  $\alpha$ -adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2004, (in press).
- 20) Eguchi K, Kario K, Shimada K : Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003 ; 92 : 621—624.
- 21) Kuroda T, Kario K, Hoshida S, *et al* : Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004 ; 27 : 15—20.

(ラジオ NIKKEI ; 平成 16 年 5 月 20 日放送)

# Medical Practice

2004 vol. 21 no. 2 別冊

臨床高血圧へのアプローチ

その4

層別化に基づく個別診療の実際

**早朝高血圧の病態と  
高血圧管理上のポイント**

苅尾七臣

## 臨床高血圧へのアプローチ

### その4

#### 層別化に基づく個別診療の実際

# 早朝高血圧の病態と 高血圧管理上のポイント

苅尾七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科部門／かりお・かずおみ

### はじめに

循環器疾患の発症は早朝から正午にかけての午前中に多いことが知られている。血圧レベルも夜間から早朝にかけて、いわゆる「モーニングサージ」という上昇を示す。この血圧モーニングサージは正常人においても生理現象としてみられるが、その上昇度が著明な場合に心血管イベントのリスクになる可能性がある。近年、24時間血圧測定(ABPM)や家庭血圧自己測定を用いた臨床研究により、早朝血圧および血圧モーニングサージが、より心血管リスクに密接に関連していることが明らかになりつつある<sup>1)</sup>。

診察室での血圧コントロールが比較的良好な降圧療法中の高血圧患者においても、早朝服薬前の血圧レベルが高値を示すことが多い。すなわち早朝高血圧は、現在の高血圧診療の盲点になっている。この早朝高血圧患者の心血管リスクは高く、早朝血圧の十分な管理により、さらにそのリスクが減少するものと考えられる。

本稿では、早朝高血圧の病態とそのリスクに関する最新の知見を解説し、高血圧管理上のポイントをまとめる。

### 血圧モーニングサージと心血管イベント

血圧モーニングサージが、心血管イベントの発症に関与している可能性が示唆されていたが、実際に心血管イベントのリスクになるかどうかは明

確に示されていなかった。

最近、われわれは日本人高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究において、血圧モーニングサージが脳血管障害のリスクになることを報告した<sup>2)</sup>。本研究は明らかな心血管イベントの既往のない高齢者高血圧患者(平均年齢72歳)519名を対象に、ベースライン時に頭部MRIとABPMを実施し、心血管イベントの発症を平均41ヵ月間追跡した<sup>2)</sup>。血圧モーニングサージの定義はないことから、夜間の最低点を含む三つの平均の最低値となるポイントを夜間最低血圧と定義し、夜間最低血圧から起床後2時間の収縮期血圧(早朝血圧)までの上昇度を「日内サージ(sleep-trough surge)」と定義した(図1)。また、起床前2時間の血圧から早朝血圧の上昇度を「起床サージ(waking surge)」として定義した。対象者の平均日内サージは35 mmHgになり、最高10パーセントイルを血圧サージ群(日内サージ $\geq$ 55 mmHg)とし、他の非サージ群と区別した。サージ群では朝方に急激な血圧の上昇があり、早朝血圧の絶対値では収縮期血圧が172 mmHgと早朝高血圧を示した。

対象者から脳卒中のリスク因子である年齢・24時間血圧をマッチさせた2群を選び、ベースライン時の無症候性脳梗塞と追跡時の脳卒中イベントの発生頻度を検討した(表1)。追跡期間中の脳卒中イベントの発生率はサージ群が17%と、非サージ群7.0%に比較して有意に高く、2.7の脳卒



- 循環器疾患の発症は早朝から正午にかけての午前中に多い。
- 血圧レベルも夜間から早朝にかけて、いわゆる「モーニングサージ」という上昇を示す。
- 近年、24時間血圧測定(ABPM)や家庭血圧自己測定を用いた臨床研究により、早朝血圧および血圧モーニングサージが、より心血管リスクに密接に関連していることが明らかになりつつある。

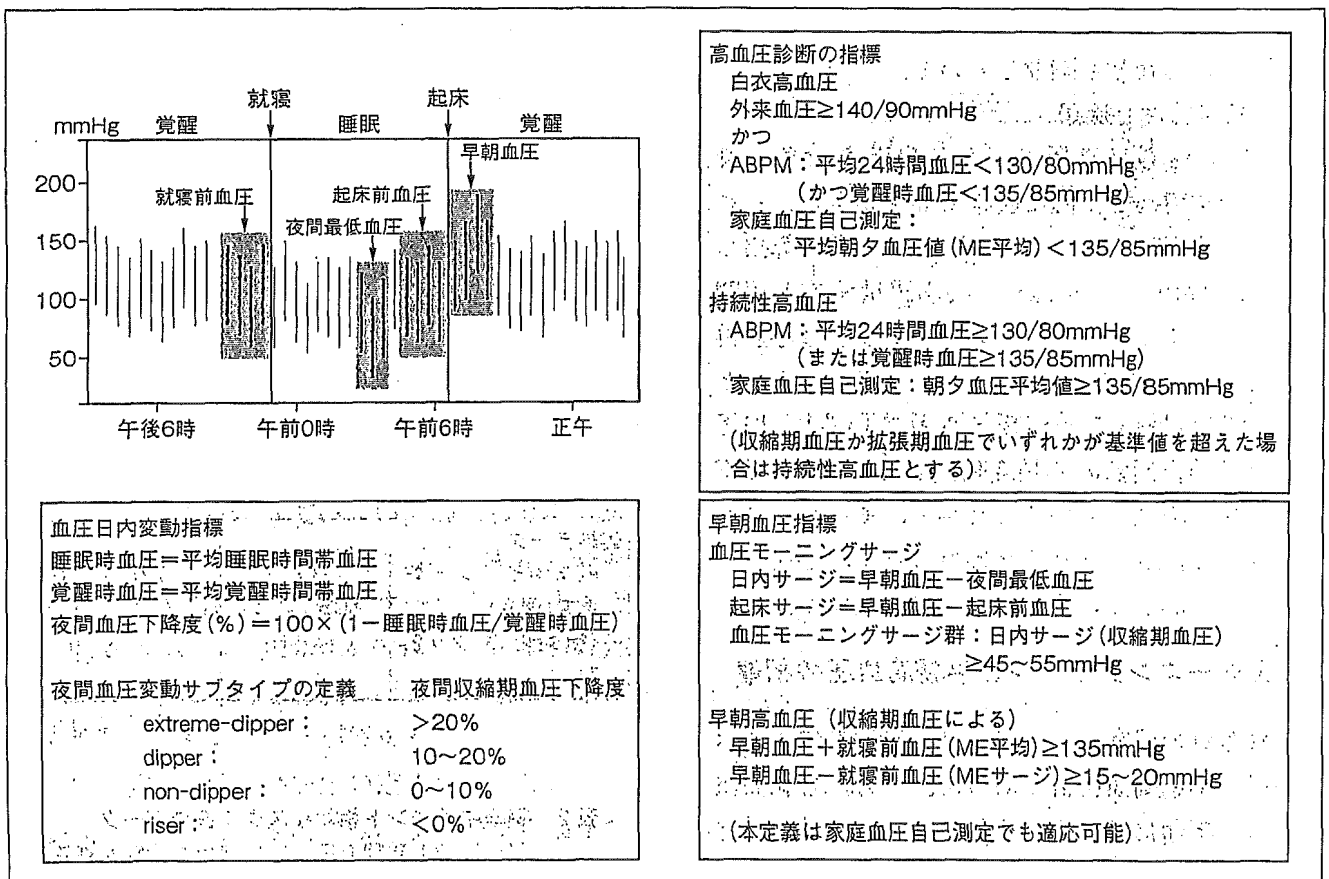


図1 24時間血圧測定(ABPM)および家庭血圧自己測定から得られる血圧指標(文献2)より引用)

中相対リスクになった。

### 血圧モーニングサージと臓器障害

#### 1. 無症候性脳血管障害

われわれの研究では、ベースライン時の無症候

性脳梗塞の頻度はモーニングサージ群で70%、非サージ群では49%で、1人当たりの個数はサージ群に多く、2個以上の多発性脳梗塞を有する頻度ではサージ群で54%、非サージ群で37%であった(表1)<sup>2)</sup>。したがって、血圧モーニングサ

- 日本人高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究において、血圧モーニングサージが脳血管障害のリスクになることを報告した。
- モーニングサージ群では、脳血管リスクのみならず、心疾患のリスクも増加している。
- 夜間血圧が昼間の血圧レベルよりも上昇する riser 型高血圧患者の心血管リスクは最も高い。
- riser 型血圧日内変動異常は、致命的脳卒中、特に脳出血に加えて、心臓突然死を含む心臓イベントのリスクにもなる。

ージは、脳卒中イベントのみならず、無症候性脳血管障害の進展とも関連している。

## 2. 高血圧性心疾患

Kuwajimaらは高齢者高血圧患者を対象に身体活動計を用いて正確に起床時間を同定し、それに基づき起床時の血圧モーニングサージを算出した<sup>3)</sup>。この起床サージは左室心筋重量係数と関連していた。また、モーニングサージ群では心筋再分極時間が延長しており、QTc dispersionとQTc時間が長いことが報告されている<sup>4)</sup>。加えて、交感神経活動の心拍変動指数であるLF/HF比も早朝に増加していることから、モーニングサージ群では、脳血管リスクのみならず、心疾患のリスクも増加していることが示されている。

### 血圧モーニングサージと早朝高血圧の相違

われわれの研究のサージ群は、早朝の血圧レベルの高い早朝高血圧群であった。一方、早朝高血圧を示す集団には、non-dipper型やriser型などの夜間高血圧から移行するタイプがある。このriser型高血圧も血圧モーニングサージ群もともにそれぞれ独立して脳卒中リスクになる(表2)<sup>2)</sup>。特に夜間血圧が昼間の血圧レベルよりも上昇するriser型高血圧患者の心血管リスクは最も高い<sup>5-7)</sup>。このriser型血圧日内変動異常は、致命的脳卒中、特に脳出血に加えて、心臓突然死を含む心臓イベントのリスクにもなる。高血圧患者に対する短時間作用型降圧薬を用いた不十分な降

表1 高血圧患者の血圧モーニングサージと脳血管障害 (年齢と血圧を補正)

	血圧モーニングサージ群 46名	非サージ群 145名	p値
年齢(歳)	76	76	N.S.
24時間収縮期血圧(mmHg)	142	142	N.S.
ベースライン時データ			
無症候性脳梗塞 頻度(%)	70	49	0.02
平均個数(/人)	2.0	1.5	0.01
多発性脳梗塞 頻度(%)	54	37	0.04
追跡データ			
脳卒中イベント発生率(%) (相対リスク=2.7)	17	7.0	0.04

(文献2)より引用)

表2 脳卒中イベント相対リスク: 追跡データ (年齢, 24時間血圧, 無症候性脳梗塞を補正)

	相対リスク (95% CI)	p値
早朝収縮期血圧上昇 (10mmHg)	1.25(1.06~1.48)	0.008
夜間血圧下降型 (vs dipper型)		0.025
extreme-dipper型	1.43(0.59~3.43)	0.426
non-dipper型	1.76(0.78~4.01)	0.175
riser型	2.71(1.02~7.21)	0.047

(文献2)より引用)

- 早朝高血圧には、riser や non-dipper の夜間高血圧から移行する「夜間高血圧タイプ」と、血圧モーニングサージの増加した「サージタイプ」が含まれ、ともに独立して心血管リスクになる。
- 朝夕の平均血圧レベル(ME平均)に加え、朝夕の血圧レベルの差(MEサージ)がそれぞれ独立して、脳卒中イベントならびに左室心筋重量係数と関連していた。
- 家庭血圧自己測定を用いた場合、ME 平均収縮期血圧が 135 mmHg 以上、ME サージが 15~20 mmHg 以上の高血圧患者を早朝高血圧としている。

圧はこのタイプの早朝高血圧をもたらす<sup>2)</sup>。

すなわち、早朝高血圧には、riser や non-dipper の夜間高血圧から移行する「夜間高血圧タイプ」と、血圧モーニングサージの増加した「サージタイプ」が含まれ、ともに独立して心血管リスクになると考えられる(図2)。

#### 血圧モーニングサージと早朝高血圧の定義

われわれは、日内サージを用いて、血圧モーニングサージ群を定義したが(図1)、日内サージと起床サージといずれが、心血管リスクに関連しているかは、よくわかっていない。われわれの検討では、日内サージ 10 mmHg により 24% の脳卒中リスクが増加した<sup>2)</sup>。起床サージ 10 mmHg でも 17% のリスクの増加がみられた。身体活動計などにより起床時刻を評価し、正確に起床サージを評価して検討することが望まれる。

また、現在、早朝高血圧の定義は確立したものはない。われわれの検討では、朝夕の平均血圧レベル(ME平均)に加え、朝夕の血圧レベルの差(MEサージ)がそれぞれ独立して、脳卒中イベントならびに左室心筋重量係数と関連していた。したがって、われわれは家庭血圧自己測定を用いた場合においても、ABPMと同様に、ME平均収縮期血圧が 135 mmHg 以上かつ MEサージが 15~20 mmHg 以上の高血圧患者を早朝高血圧としている。この定義を用いて、同一対象集団の脳卒中リスクを算出すると図3のようになる。すな

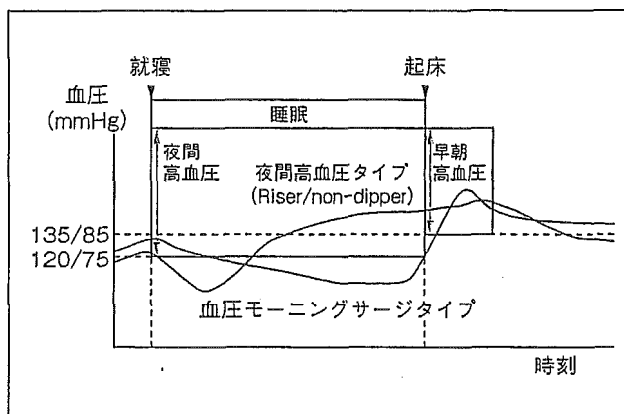


図2 早朝高血圧の2タイプ

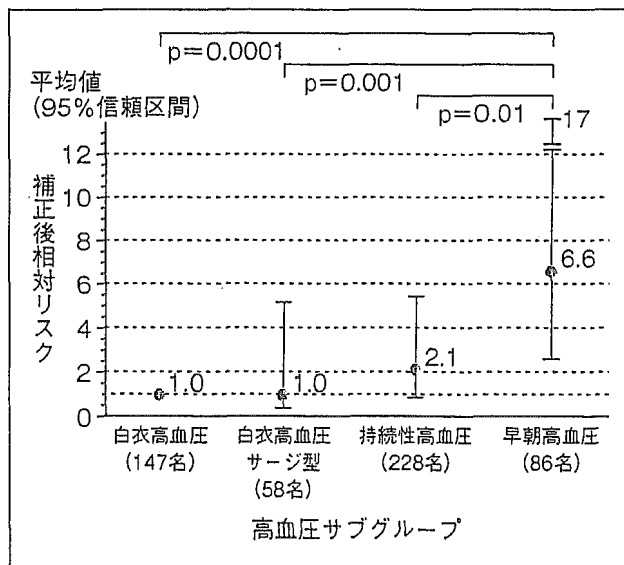


図3 日本人高血圧患者の脳卒中相対リスク(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)  
高血圧患者 519 名; 補正因子: 年齢, 性別, BMI, 喫煙, 糖尿病, 高脂血症, 無症候性脳梗塞, 降圧療法  
(Kario, K. et al.: JCS 2003 より引用)

- 血圧モーニングサージは、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の影響を受ける。
- 血圧モーニングサージ自体は、血管壁に対する直接的圧負荷に加え、血流増加によるズリ応力を増加させ、血管壁スパズムを生じやすくする。
- 血液線溶系阻害因子である組織プラスミノゲンアクチベータ阻害因子-1 (PAI-1) 因子も早朝に増加し、症候性および無症候性心血管疾患のリスクを増加させる。

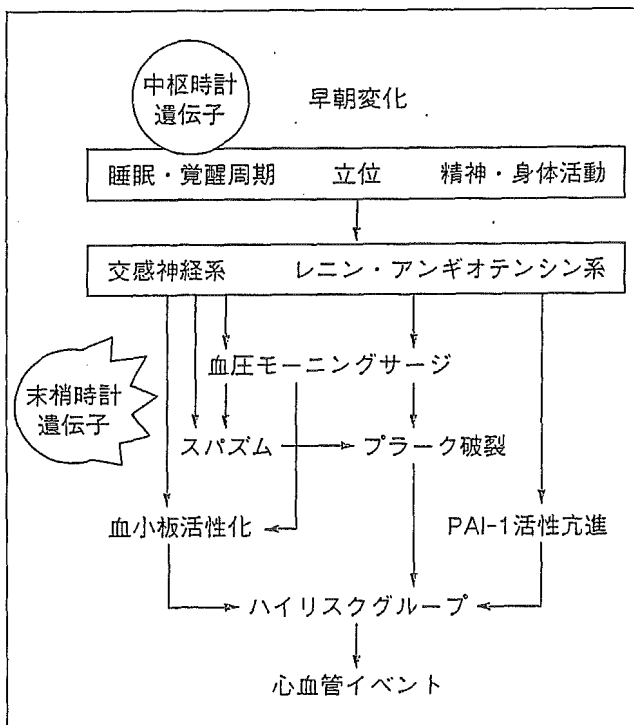


図4 心血管イベントの早朝発症メカニズム  
(文献9)より引用)

わち、早朝高血圧は、持続性高血圧よりもより大きなリスクになった。

#### 血圧モーニングサージの臓器障害メカニズム

早朝の心血管イベント増加には血圧モーニングサージに加え、早朝に増悪する多くの要因が関与すると考えられるが(図4)<sup>9)</sup>、われわれは、このメカニズムの中でも血圧モーニングサージを介す

る経路が重要であると考えている。

血圧モーニングサージは、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の影響を受ける。血圧モーニングサージ自体は、血管壁に対する直接的圧負荷に加え、血流増加によるズリ応力を増加させ、血管壁スパズムを生じやすくし、プラークの破裂を引き起こす可能性がある。また、動脈硬化による狭窄血管部位では高ズリ応力が生じ、血小板が活性化されることから<sup>10)</sup>、早朝の血小板凝集能亢進が血圧モーニングサージ自体により引き起こされる可能性がある。最近、われわれは、血圧モーニングサージの著しいもので早朝の血小板凝集能が亢進していることを見出した(図5右)<sup>11)</sup>。また、血液線溶系阻害因子である組織プラスミノゲンアクチベータ阻害因子-1(PAI-1)因子も早朝に増加し、症候性および無症候性心血管疾患のリスクを増加させることが知られている。PAI-1はレニン・アンジオテンシン系の影響を受けるが、血圧サージとの直接的な関連はなかった(図5左)。

#### 時間遺伝子

近年、時間生物学的分野の分子生物学的研究の進展は目覚しく、1997年には哺乳類の視床下部において時計遺伝子がクローニングされ、中枢の生体内時計を形成していることが報告された。このサーカディアンリズムを規定する中枢体内時計は、視床下部の視交叉上核(SCN: suprachias-