

- 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: suprachiasmatic nuclei)に存在する。その後、生体時計を形成する時間遺伝子が SCN 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。
- 非特異的および特異的療法を組み合わせ、朝(薬剤服用前)と夕(就寝前)の血圧平均を 135/85 mmHg 以下とし、同時に朝夕の収縮期血圧差を 15~20 mmHg 以内に抑制することが重要である。
- 外来血圧が 140/90 mmHg 未満とコントロール良好と判断された降圧療法中の高血圧患者のうち、約半数が早朝血圧レベルが 135/85 mmHg 以上を示す “masked morning hypertension” の状態。

matic nuclei)に存在する。その後、生体時計を形成する時間遺伝子が SCN 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¹²⁻¹⁴⁾。すなわち末梢組織にも細胞単位で体内時計が存在しており、SCN の中枢時計は各末梢時計を同期させ、生体内のサーカディアンリズムを調節している。心血管系のサーカディアン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、自律神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、視床下部・下垂体・副腎系などの主な神経内分泌系に修飾される。これらの時間遺伝子が早朝に増悪するリスク因子や心血管反応性にどの程度、影響を与え、その調節が心血管リスクに関与するかは今後の重要な研究課題である。

早朝高血圧の治療

日常診療においては、まず家庭血圧自己測定を用い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、朝夕の血圧レベルが収縮期血圧で 15~20 mmHg 以上の著明な早朝高血圧では、ABPM を用いて夜間高血圧タイプかサージタイプかを同定することも意義がある。

降圧療法においては、早朝血圧レベルを図 6 に示す非特異的および特異的療法を組み合わせ、朝(薬剤服用前)と夕(就寝前)の血圧平均を 135/85 mmHg 以下とし、同時に朝夕の収縮期血圧差を 15~20 mmHg 以内に抑制することが重要であ

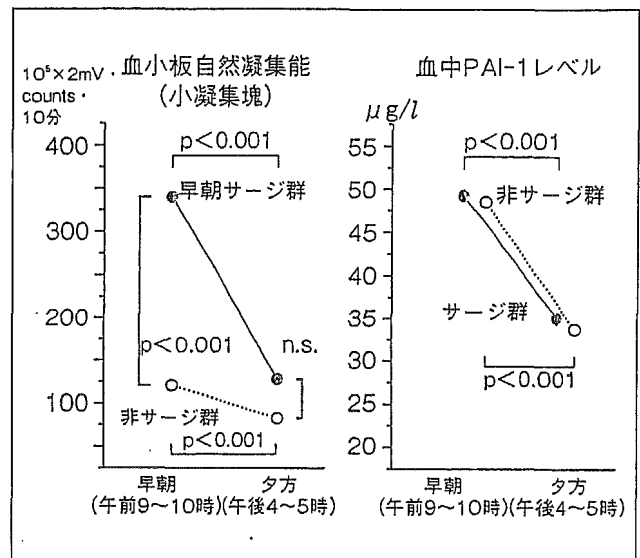


図 5 早朝の血圧サージと血栓傾向

る。しかし、われわれが実施した降圧療法中の高血圧患者を対象とした横断研究 J-MORE (Jichi Morning Hypertension Research) では、外来血圧が 140/90 mmHg 未満とコントロール良好と判断された降圧療法中の高血圧患者のうち、約半数が早朝血圧レベルが 135/85 mmHg 以上を示す “masked morning hypertension” の状態にあった¹⁵⁾。このことは、外来血圧によるスタンダードな高血圧診療では早朝の血圧管理が不十分であることを示している。早朝高血圧をターゲットにした降圧療法を高血圧診療ガイドラインに加えることにより、日本人高血圧患者の心血管疾患がさら

- 21世紀の高血圧診療は個人個人の多様な病態把握に基づき、心血管イベントの予防と日常生活活動度低下の防止を最大限に目指した個別診療が重要。
- 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、ピットフォールになっている早朝高血圧をより厳格に管理することにより、さらに大きな患者利益が得られる。

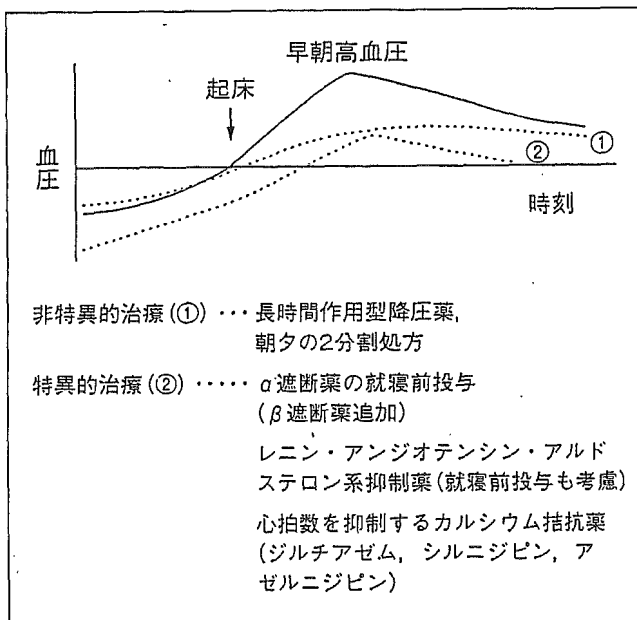


図6 早朝高血圧の治療

に有効に抑制されるであろう。

おわりに

2003年に相次いで発表された最新の米国合同委員会第7次報告(JNC 7)やWHO/国際高血圧学会ガイドラインにおいて、家庭血圧やABPMの重要性はますます強調されてはいるものの、まだ主な治療指針は診察室血圧に基づいている。21世紀の高血圧診療は個人個人の多様な病態把握に基づき、心血管イベントの予防と日常生活活動度低下の防止を最大限に目指した個別診療が重要と

考えられる。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、ピットフォールになっている早朝高血圧をより厳格に管理することにより、さらに大きな患者利益が得られるものと考えられる。

文献

- 1) 苅尾七臣：早朝高血圧の臨床的意義と機序。今月の治療 特集：早朝高血圧—重要性とその管理—，総合医学社，p.57-63，2003
- 2) Kario, K., Pickering, T.G., 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
- 3) 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* 8 : 29-33, 1995
- 4) Marfella, R., Gualdiero, P., Siniscalchi, M. et al. : Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 41 : 237-243, 2003
- 5) Kario, K., Pickering, T. G., Matsuo, T. et al. : Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38 : 852-857; 2001
- 6) 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* 20 : 2183-2189, 2002
- 7) Kario, K., Shimada, K., Pickering, T.G. : Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and

- determinants. J Cardiovasc Pharmacol 41 (suppl 1) : S61-S66, 2003
- 8) 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 24 : 261-275, 2002
- 9) Kario, K., Shimada, K., Pickering, T. G. : Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, in press
- 10) Ikeda, Y., Handa, M., Kawano, K. et al. : The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. J Clin Invest 87 : 1234-1240, 1991
- 11) Kario, K., Matsuo, T., Matsuo, M. et al. : Linkage between morning surge in blood pressure and acute risk factors for silent cerebrovascular disease in elderly hypertension. 投稿中
- 12) Reppert, S. M., Weaver, D. R. : Coordination of circadian timing in mammals. Nature 418 : 935-941, 2002
- 13) Maemura, K., de la Monte, S. M., Chin, M. T. et al. : CLIF, a novel cycle-like factor, regulates the circadian oscillation of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression. J Biol Chem 275 : 36847-36851, 2000
- 14) Nonaka, H., Emoto, N., Ikeda, K. et al. : Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells. Circulation 104 : 1746-1748, 2001
- 15) Kario, K., Kuroda, T., Shimada, K. on behalf of the Jichi Morning-Hypertension Research (J-MORE) Pilot Study. Circulation 2003 ; in press

増加の一途をたどる糖尿病性腎症に多角的にアプローチ！

メディカルスタッフのための
**糖尿病性腎症の
 アプローチ**

編 吉川 隆一 滋賀医科大学教授

AB判 120頁 4色刷 定価(本体 2,400円+税)



糖尿病性腎症の診断, 治療はもとより, 疫学, 成因, 病理, さらに腎不全の管理や, 小児・妊婦・高齢者など特殊な患者の管理, 心血管合併症, 糖尿病透析患者の壊疽ケア, 感染症の治療, 網膜症の扱い, 自律神経障害に至るまで, カラーの図表を豊富に用いてたいへんわかりやすく解説. 糖尿病性腎症のチーム医療に携わるメディカルスタッフにお薦めの書.

文光堂

ムでも針の形状をギザギザにし、
 ピエゾアクチュエータで針に振動
 を与えながら穿刺することを想定
 している。吸引した血液を約 5 μ
 l 容量の血液タンクに貯め、光ファ
 イバを用いた分光光度解析により
 血糖値などの成分を分析するこ
 とを想定している。

シリコンマイクロマシニング³⁾
 により作製された微量採血デバイ
 ス(針とタンク)の光学顕微鏡写真
 を図 2 に、SEM(電子顕微鏡)写真
 を図 3 に示す。

針の性能評価実験

針の強度を実験的に評価したと
 ころ、6 gf 程度の圧縮力に耐えう
 ることが確認できた。また、人間
 の皮膚を模擬する材質としてシリ
 コンゴムを選び、これへの穿刺に
 成功した。さらに、ピエゾステー
 ジを用いて振動を与えながら微小
 注射針をステータキ肉に刺す実験
 を行った。振動周波数を高くする
 ほど穿刺が容易となることが確認
 できた。また、ステータキ肉の血が毛
 細管現象で微小注射針のなかに
 入ってきていることも確認でき
 た。

今後の展望

シリコン酸化膜を材質とした針
 では、折損してその破片が人体に
 とどまった場合、人体に危害を及
 ぼす可能性がある。このため、人
 体内で加水分解する安全な材料で
 ある“ポリ乳酸”を用いて針を製作
 すべく、試作実験を重ねている段
 階である。これが成功すれば、い
 よいよ動物、さらには人体で穿刺
 実験を行う予定である。針が極小
 で蚊を模倣していることから、“痛
 くない”ことが期待されるが、この
 評価は人体実験の結果を待たねば
 ならない。

本研究の開始段階より現在まで御
 指導をいただいている香川大学助教
 授・橋口 原先生に謝意を表します。

また、本研究の一部は関西大学ハイ
 テクリサーチセンターで行われた。

- 1) 池庄司敏明：蚊，東京大学出版
 会，1993。
- 2) [http://www.rci.rutgers.edu/
 ~insects/mosvid.htm](http://www.rci.rutgers.edu/~insects/mosvid.htm)

- 3) 江刺正喜・他：マイクロマシー
 ニングとマイクロメカトロニク
 ス，培風館，1992。

青柳誠司 / Seiji AOYAGI

関西大学工学部システムマネジメント工
 学科

循環器内科学

早朝高血圧と血圧モーニングサージ

Morning hypertension and blood pressure surge

脳卒中や心筋梗塞をはじめとす
 る心血管イベントの発症は早朝に
 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 時間血圧測定や家庭血圧測定
 を用いた臨床研究により、早朝高
 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。これまでに血圧モーニング
 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。最近著者らは、
 日本人高血圧患者を対象とした自
 治医科大学 ABPM 研究 Wave1 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¹⁾。

自治医科大学 ABPM 研究

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 24
 時間血圧モニタリング(ABPM)を
 実施し、心血管イベントの発症を
 平均 41 カ月間追跡した¹⁾。夜間最
 低血圧から起床後 2 時間の早朝
 血圧までの上昇度を血圧モーニン
 グサージと定義した。そのレベル
 が収縮期 55 mmHg 以上を血圧
 モーニングサージ群とし、非サー
 ジ群と比較したところ、前者の早

朝血圧レベルは収縮期 172
 mmHg と早朝高血圧を示した。対
 象者から年齢・24 時間血圧を
 マッチさせた群を選び、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。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 の脳卒中相対リ
 スクになった。血圧モーニング
 サージ 10 mmHg の増加により脳
 卒中リスクが他のリスク因子とは
 独立して 22% 増加した。

早朝高血圧と血圧 モーニングサージ

著者ら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
 タイプもある(図 1)。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 1)。とくに夜間
 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
 血管リスクはもっとも高い²⁾。この
 riser 型血圧日内変動異常は致死
 的脳卒中、とくに脳出血に加えて、
 心臓突然死を含む心臓イベントの
 リスクにもなる。作用時間の短い
 降圧薬で不適切に治療されている
 高血圧患者や、糖尿病ならびに脳
 卒中後の患者などではこのタイプ
 の早朝高血圧をもたらす。

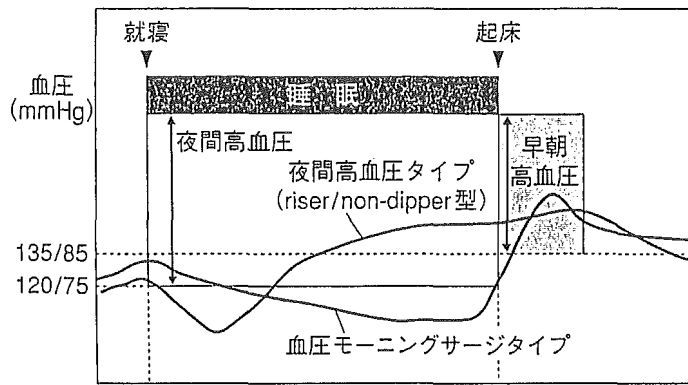


図 1 早朝高血圧の2つのタイプ

表 1 日本人高血圧患者における血圧日内変動と脳卒中イベント(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)

	相対リスク (95% CI)	p 値
早朝血圧モーニングサージ (収縮期血圧 10 mmHg)	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

n=519, 年齢, 24 時間血圧, 無症候性脳梗塞を補正.

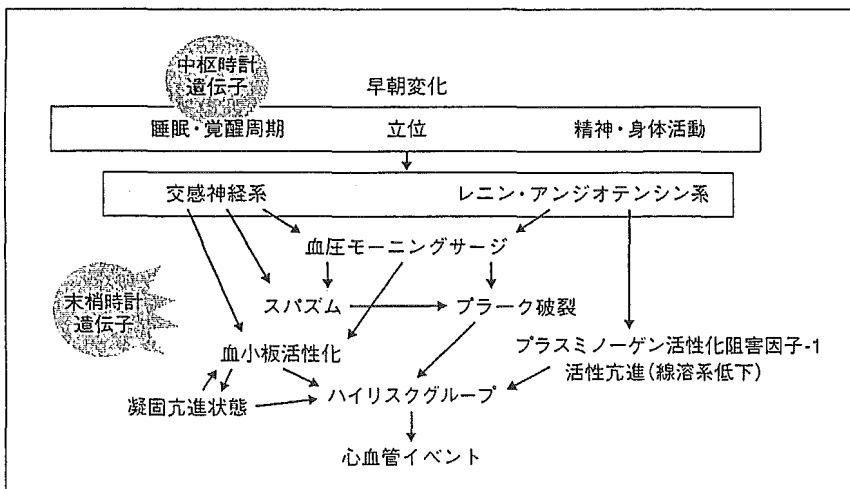


図 2 心血管イベントの早朝発症メカニズム

中枢体内時計は視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nuclei: SCN) に存在する。その後、生体時計を形成する時計遺伝子が SCN 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おり、SCN の中枢時計は各末梢時計を同期させ、生体内のサーカディアンリズムを調節している。

心血管系のサーカディアンリズムも、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。一方、心血管系に影響を与える自律神経系、レニン-アンジオテンシン系、視床下部・下垂体・副腎系などのおもな神経内分泌系は、いずれも明確なサーカディアンリズムを示すことが知られている。心血管系反応性や早朝に増悪する心血管リスク因子の日内変動が、中枢時計遺伝子に加えて、どの程度、どの末梢組織の時計遺伝子で規定され、外的要因で修飾され、心血管リスクに関与するかは、今後の重要な研究課題である。

おわりに

21 世紀の高血圧診療は診察室での血圧測定に加え、家庭血圧自己測定や 24 時間血圧測定を取り入れた個別診療が重要である。まず、現在の高血圧診療の盲点になっている早朝高血圧を管理することにより、大きな患者利益が得られるであろう。

血圧モーニングサージと他のリスク因子

図 2 に早朝の心血管イベントにかかわるおもな発症機序を示す³⁾。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。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。健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。

近年、時間生物学的分野の分子生物学的研究の進展はめざましく、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。このサーカディアンリズムを規定する

- 1) Kario, K. et al. : *Circulation*, 107 : 1401-1406, 2003.
- 2) Kario, K. et al. : *Hypertension*, 38 : 852-857, 2001.
- 3) Kario, K. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 42 (Suppl.) : S87-S91, 2003.

苅尾七臣 / Kazuomi KARIO
自治医科大学循環器内科学教室

血圧日内変動にみる心血管イベントの リスク

Blood pressure variation and cardiovascular risk in hypertension

荻尾七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科部門

Abstract

Disruption of circadian rhythm of blood pressure (BP) is associated with advanced target organ damage and poor cardiovascular prognosis. We studied silent cerebrovascular disease and stroke events in older Japanese patients with different nocturnal BP dipping. There was a J-shaped relationship of nocturnal dipping status with silent cerebral infarcts detected by brain MRI at baseline, and with stroke incidence during the follow-up period. The extreme-dippers (with marked nocturnal BP dipping) and risers (with higher nocturnal BP than awake BP) had a higher prevalence of silent cerebral infarcts and poorer stroke prognosis than those with appropriate nocturnal BP dipping (dippers). Extreme-dippers tended to have predominant systolic hypertension and increased BP variability. Several factors are affecting the diurnal BP variation pattern. The non-dipping pattern is associated with autonomic nervous dysfunction and poor sleep quality due to nocturnal behavior and sleep apnea. Extreme-dippers might have increased arterial stiffness with reduced circulating blood volume in addition to an excessive morning surge due to α -adrenergic hyperactivity. Morning BP surge, which is partly associated with nocturnal BP dipping status, was a predictor of stroke event independently for ambulatory BP level and silent cerebral infarcts. Antihypertensive medication that normalize the disrupted circadian BP variation might improve cardiovascular prognosis in high-risk hypertensive patients.

Key words: circadian blood pressure variation, morning blood pressure surge, prognosis, hypertension, neurohumoral factor

はじめに

昨年は、アメリカのJNC7や国際高血圧学会・WHOの高血圧治療ガイドラインが相次いで発表された。これらのガイドラインで強調され、現在、最もエビデンスとして確立していることは、十分に降圧することこそが臓器保護とそれ

に引き続く心血管イベントの抑制につながるということである。近年、24時間血圧測定(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)が比較的容易になり、高血圧患者の臨床においても役立つ臨床研究の成績が集積されつつある。このABPMの有用性は両ガイドラインでも取り上げられ、アメリカにおいては一部保険適用が

Kazuomi Kario: Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical School

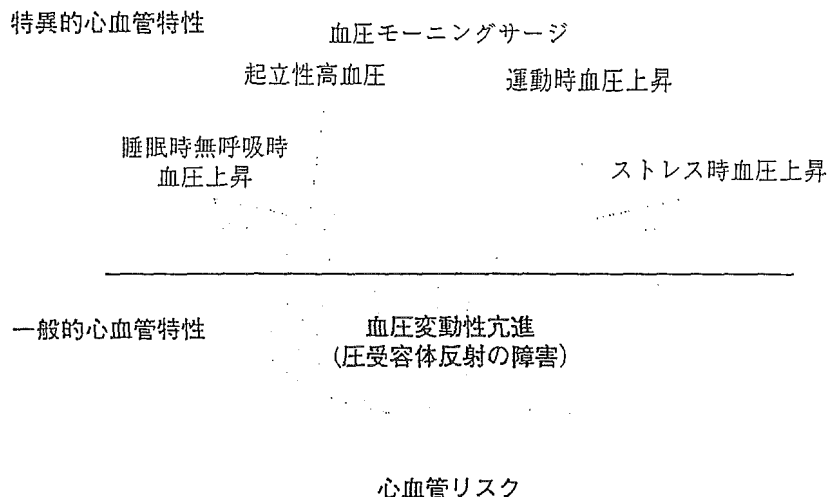


図1 高血圧患者における心血管リスクにつながる血圧変動の表現型
(Kario K: Cardiol Rev: 2003)

認められている。ABPMで得られる最も大きな情報は‘真の血圧レベル’，すなわち平均24時間血圧レベルである。加えて，ABPMでは‘血圧変動性’の評価が可能である。今後は，診察室血圧に加えて，これらの診察室外の血圧を無視して有益な個別高血圧診療を行えない状況になるであろう。

本稿では，自治医科大学ABPM研究の成績¹⁻⁵⁾を紹介し，これまでに得られているコンセンサスを総括する。加えて，家庭血圧自己測定およびABPMで得られた血圧変動性を高血圧の個別診療にどのように生かすかをまとめる。

I. 血圧変動性の重要性

血圧変動には瞬時に変動する短期的変動，日内変動，季節変動など様々な変動があるが，血圧の変動性が心血管リスクになるかどうか，まだ臨床的エビデンスは十分に得られていない。しかし，これらの血圧変動調節障害は，その機序を考えると，基盤に圧受容体反射など循環器系調節機構が障害されており，神経液性因子が活性化され，高血圧や心血管イベントの発症リスクが高いことは疑いの余地がない。図1に著者らが心血管リスクにつながり，重要と考えている血圧変動性の亢進した病態を示す。

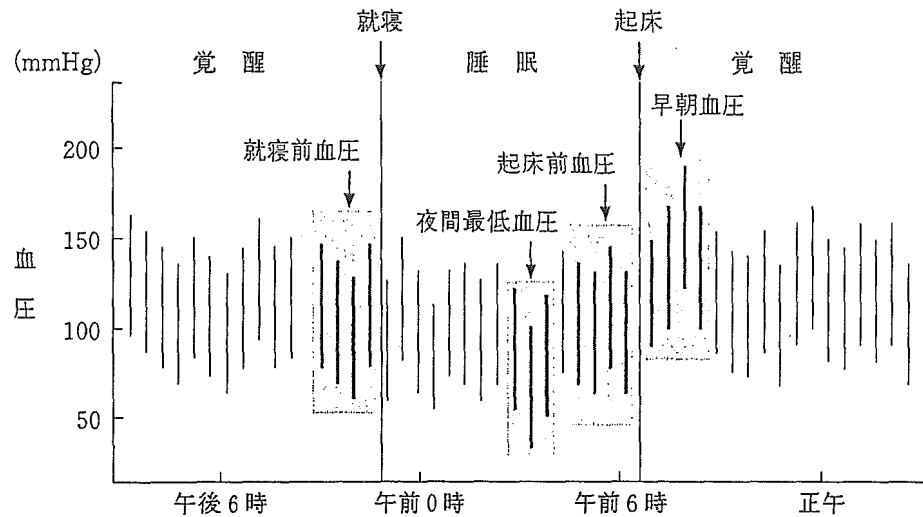
自由行動下血圧には変動がみられ，ABPMにおいてその評価が可能である。様々な血圧変動

性の中でも，高血圧診療においては日内変動が重要である。正常血圧者と同様に，高血圧患者においても血圧は早朝に上昇し，昼間覚醒時にはそのレベルが維持され，睡眠時午前3-4時頃を最低とする日内変動を示す(図2)。近年，高血圧患者で日内変動異常を伴うグループがあり，高率に高血圧臓器障害を伴うことが指摘されている。夜間血圧下降のない日内変動異常 non-dipperが正常血圧下降を示す dipper と区別され，脳，心臓，腎臓の臓器障害が進行しており，心血管リスクが高いことが明らかにされている⁶⁾。

著者らは dipper と non-dipper の極端なサブタイプをそれぞれ，extreme-dipper および riser として定義している(図2，図3)^{1,3-7)}。高齢者高血圧患者ではこれら日内変動に加え，起立時や食後に血圧変動異常がみられる。これらの血圧変動異常は臓器障害を進行させ，心血管イベントや痴呆，転倒につながる可能性がある(図4)⁸⁾。

II. Non-dipper/riser

著者らは夜間が昼間に比べて逆に上昇する極端な non-dipper を riser として区別した³⁻⁷⁾。riser の脳卒中リスクは最も高かった(図5)³⁾。riser では特に致死性脳卒中のリスクが高く，脳卒中サブタイプ別の検討では出血性脳卒中が多かった³⁾。更に，riser は脳卒中イベントのみなら



血压日内変動指標
 睡眠時血压 = 平均睡眠時間帯血压
 覚醒時血压 = 平均覚醒時間帯血压
 夜間血压下降度 (%) = $100 \times (1 - \text{睡眠時血压} / \text{覚醒時血压})$
 夜間血压変動サブタイプの定義 夜間収縮期血压下降度

extreme-dipper:	>20%
dipper:	10-20%
non-dipper:	0-10%
riser:	<0%

早朝血压指標
 血压モーニングサージ
 日内サージ = 早朝血压 - 夜間最低血压
 起床サージ = 早朝血压 - 起床前血压
 血压モーニングサージ群:
 日内サージ (収縮期血压) $\geq 45-55$ mmHg
 早朝高血圧 (収縮期血压による)
 (早朝血压 + 就寝前血压) / 2 (ME 平均) ≥ 135 mmHg
 早朝血压 - 就寝前血压 (ME サージ) $\geq 15-20$ mmHg
 (本定義は家庭血圧自己測定でも適応可能)

高血圧診断の指標
 白衣高血圧
 外来血圧 $\geq 140/90$ mmHg
 かつ
 ABPM: 平均 24 時間血圧 $< 130/80$ mmHg
 (かつ覚醒時血圧 $< 135/85$ mmHg)
 家庭血圧自己測定:
 ME 平均 $< 135/85$ mmHg
 持続性高血圧
 ABPM: 平均 24 時間血圧 $\geq 130/80$ mmHg
 (または覚醒時血圧 $\geq 135/85$ mmHg)
 家庭血圧自己測定:
 ME 平均 $\geq 135/85$ mmHg
 (収縮期血圧か拡張期血圧でいずれかが基準値を超えた場合は持続性高血圧とする)

図2 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 (自治医科大学循環器内科)⁹⁾

ず, 心臓イベントのリスクも高い⁹⁾. また, non-dipper では腎機能低下の進行が早いことも報告されている. また, 正常血圧患者においても non-dipper・riser 型は心肥大のリスクになっている. 著者らの最近の研究では, 地域一般住民で 24 時間血圧レベルが 125/80 mmHg 未満という厳格な基準を用いて, 仮面高血圧を除外した正常血圧群においても, non-dipper 型では

dipper 型に比較して左室重量係数と相対的壁肥厚が増加しており, 求心性心肥大が進行していた⁹⁾. また, 地域一般住民を対象とした追跡研究である大迫研究においても, 正常血圧の non-dipper の心血管予後は dipper よりも悪かった¹⁰⁾. したがって, 血圧日内変動異常の中で最も心血管予後が悪いものは, この non-dipper, 特に riser 型であることにコンセンサスは得られて

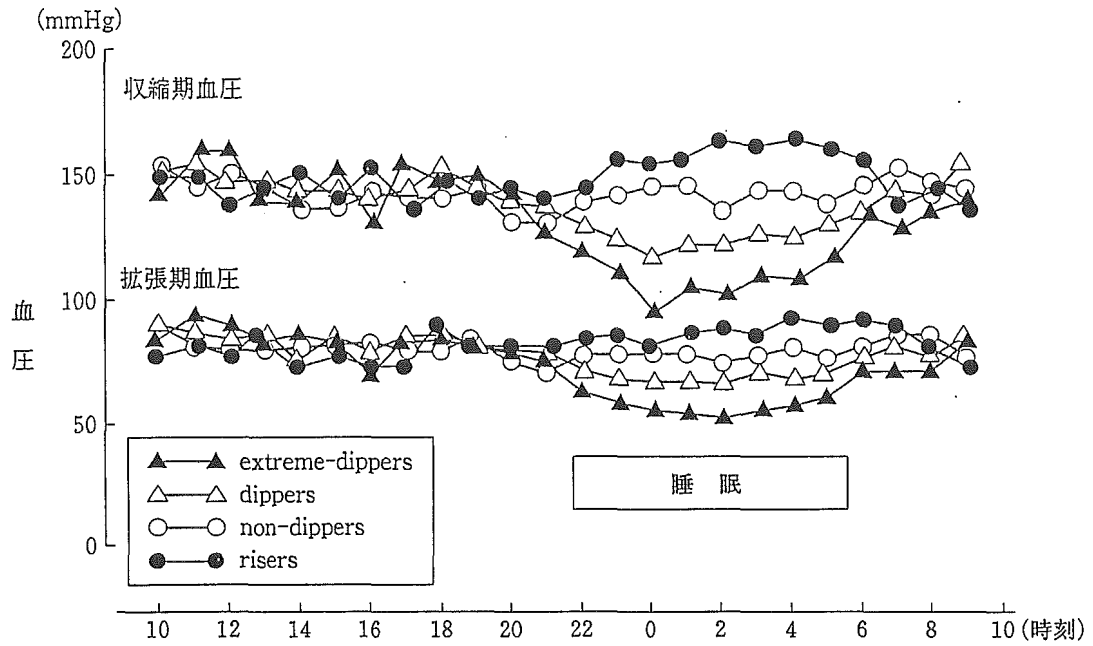


図3 夜間血圧下降サブタイプの24時間血圧レベル³⁾

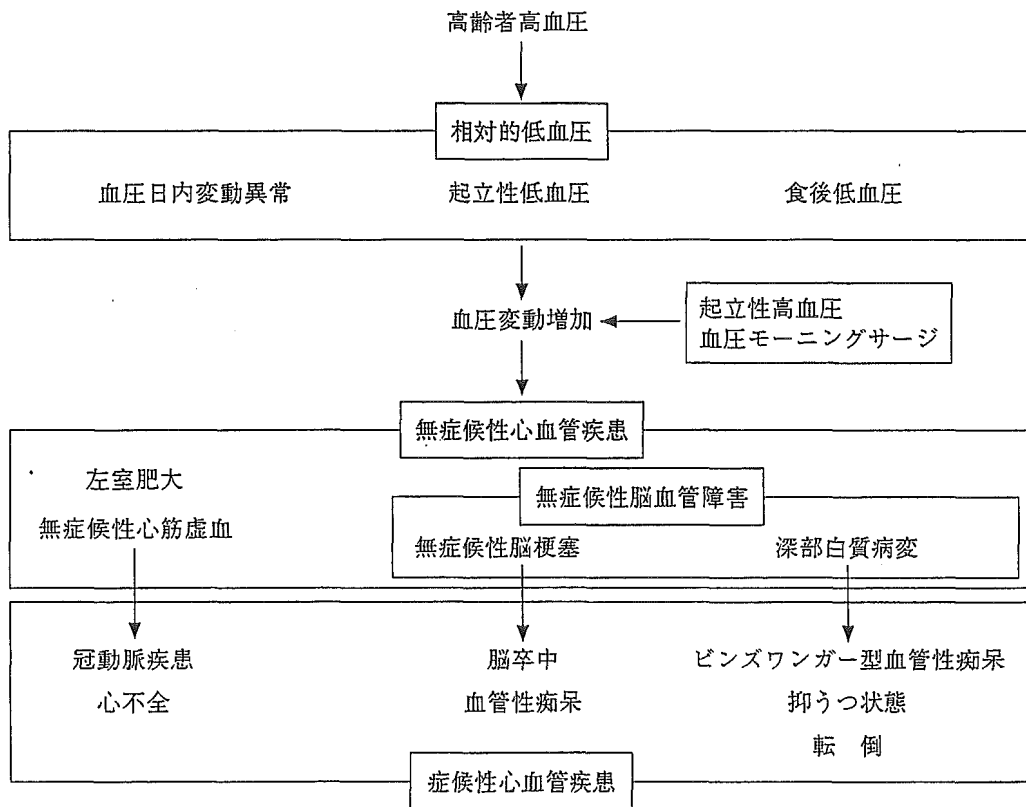


図4 高齢者高血圧における相対的低血圧の臨床的意義(文献⁶⁾改変)

いる。

non-dipper/riser のメカニズムは多様である。うっ血性心不全や腎不全などの血管内血液量の増加や、糖尿病など自律神経障害を来す病態、

Cushing 症候群などの内分泌疾患、ならびに睡眠時無呼吸症候群などの2次性高血圧で non-dipper を生じることが多い⁶⁾。

しかし、高齢者高血圧患者ではこれらの異常

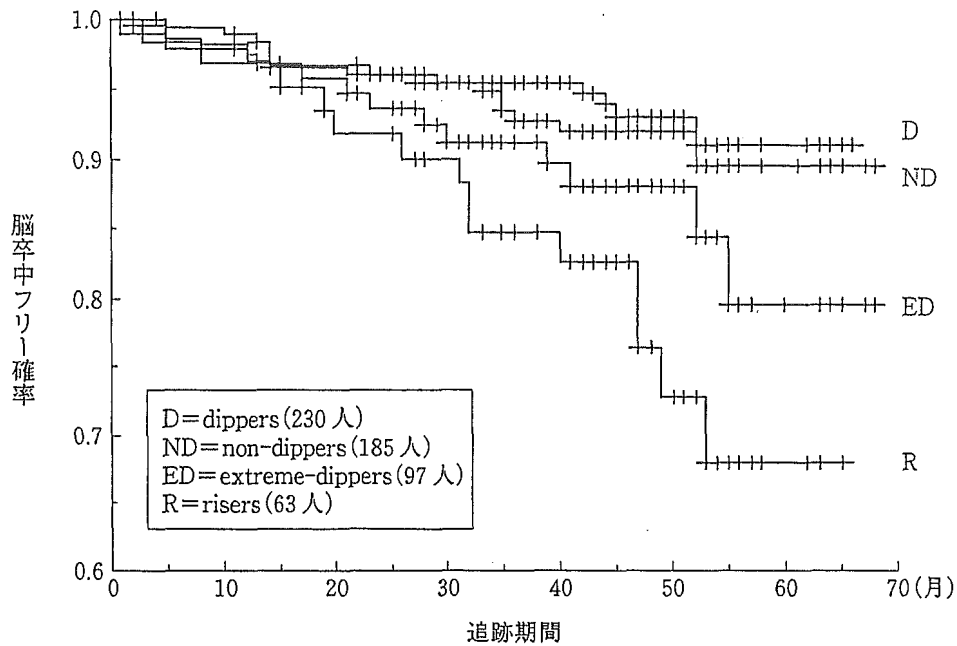


図5 高齢者持続性高血圧における夜間血圧下降サブタイプの脳卒中予後
(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)³⁾

の頻度が増加するが、明らかな原因を認めないことも多い。ホルター心電図を用いた心拍変動解析により、non-dipper/riserの夜間交感神経活動亢進や、副交感神経活動亢進抑制が指摘されている^{11,12)}。特に、夜間就寝前 α 遮断薬投与においてnon-dipperとriserでは、dipperやextreme-dipperと比較して、夜間血圧の降圧効果がより大きいことから、non-dipperのメカニズムには、 α 交感神経活性の亢進が関与していることがうかがえる¹³⁾。また、riserは起立性低血圧とも関連しており、微小脳血管病変でもnon-dipperやriserが生じることもある¹⁴⁾。夜間血圧下降は食塩感受性に加え、精神心理因子の影響を受ける¹⁵⁾。夜間睡眠の質の低下¹⁶⁾や夜間行動による交感神経の活性化¹⁷⁾もnon-dipperのメカニズムとして考えられるが、その病態は多様である¹⁸⁾。

III. Extreme-dipperと血圧モーニングサージ

著者らは、夜間20%以上の過度降圧を示す高血圧サブグループを新しくextreme-dipperと命名し、脳血管障害の程度を検討したところ、extreme-dipperでは無症候性脳梗塞が進行し

ており¹⁾、プロスペクティブ研究においても、extreme-dipperではriserに次ぐ症候性脳卒中のリスクとなった(図5)³⁾。

一方、血圧にはモーニングサージといわれる早朝の上昇がみられる。これまでに高齢者高血圧患者の血圧モーニングサージの程度が、左室肥大と関連があるという報告がある¹⁹⁾。また、血圧モーニングサージは、心血管イベントのトリガーとなることが推定される。最近、著者らは高血圧患者において、この血圧モーニングサージが脳卒中リスクになることを明らかにした⁴⁾。早朝の収縮期血圧サージが、55mmHg以上を血圧モーニングサージ群と定義したところ、高齢者高血圧患者の血圧モーニングサージ群の早朝血圧レベルは、収縮期172mmHgと早朝高血圧を示し、追跡期間中の脳卒中イベントの発生率は17%と、非サージ群7.0%に比較して有意に高く、2.7倍の脳卒中相対リスクとなった。血圧モーニングサージ10mmHgの増加により、脳卒中リスクが他のリスク因子とは独立して22%増加した。したがって、日本人高齢者高血圧患者において、血圧モーニングサージが増強したサブタイプは、脳血管障害のリスクになると考えられる。

表 1 日本人高血圧患者における血圧日内変動と脳卒中イベント
(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)⁴⁾

	相対リスク (95% CI)	p 値
血圧モーニングサージ(収縮期血圧 10mmHg) 夜間血圧下降型 (vs dipper 型)	1.25 (1.06-1.48)	0.008 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

高血圧患者 519 人, Cox 回帰分析で年齢, 24 時間血圧, 無症候性脳梗塞を補正.

extreme-dipper は夜間血圧が低下する分, 血圧モーニングサージがより大きいと考えられることから, 血圧モーニングサージと夜間血圧下降サブグループを同一 Cox 回帰モデルに入れて検討したところ, extreme-dipper は独立したリスクとはならなかった(表 1). したがって, extreme-dipper の脳卒中リスクの一部は血圧モーニングサージによる可能性がある.

IV. 起立性高血圧

起立性高血圧は起立時に血圧が上昇する病態で, 高齢者や糖尿病患者でその頻度は増加する. 著者らは, 高齢者高血圧患者の起立性高血圧患者は, 無症候性脳梗塞や深部白質病変に加え, 高血圧性心肥大が進行していることを明らかにした²⁰⁾. 更に, 起立性高血圧患者では, 起立時の血中ノルエピネフリンレベルの増加が増大していた. また, 起立性高血圧を有する糖尿病患者では, 非糖尿病正常血圧コントロール群と比較して, 下肢の振動覚が低下しており, 心胸郭比が拡大しており, 中性脂肪が高かった²¹⁾. 最近, 起立性高血圧が, 将来の高血圧のリスクになることを示す Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) 研究の追跡データが発表された²²⁾. 若年成人 2,781 人を対象に, 高血圧発生率を 8 年間追跡したが, 血圧不変群と比較した起立性高血圧群の補正後高血圧リスク(オッズ比)は黒人男性で 2.85, 白人男性 2.17, 黒人女性で 2.47, 白人女性 4.74 であった. したがって, 起立性高血圧は, 交感神経系反応の亢進と高血圧リスク, ならびに心血管リスク

と関連していることを示している. また, 起立性高血圧を示す高血圧患者は, 早朝の収縮期血圧が高値を示す(図 6)²⁰⁾.

V. 血圧モーニングサージの臓器障害へのメカニズム

図 7 に早朝の心血管イベントにかかわる主な発症機序を示す⁷⁾. 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, 血流増加によるずり応力を増加させ, 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ずり応力が生じ, 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り引き起こされる可能性がある. 最近, 著者らは, 血圧モーニングサージの著しい症例で早朝の血小板凝集能が亢進していることを見いだした. 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²³⁾. 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.

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

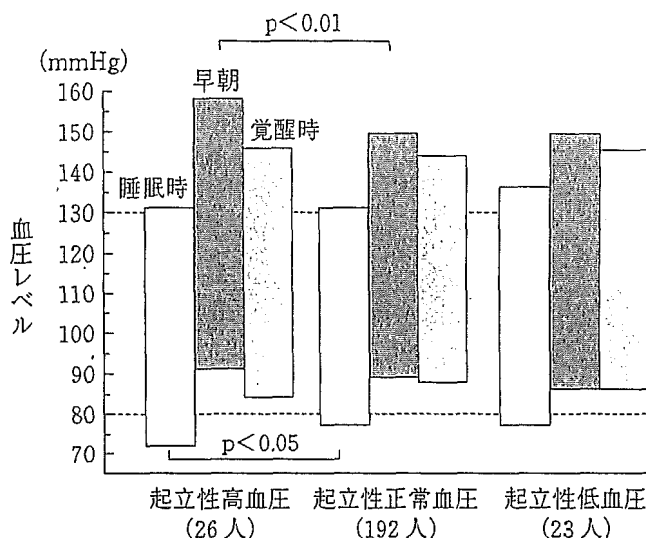


図6 高血圧患者における起立性血圧変動異常と24時間血圧レベル²⁰⁾

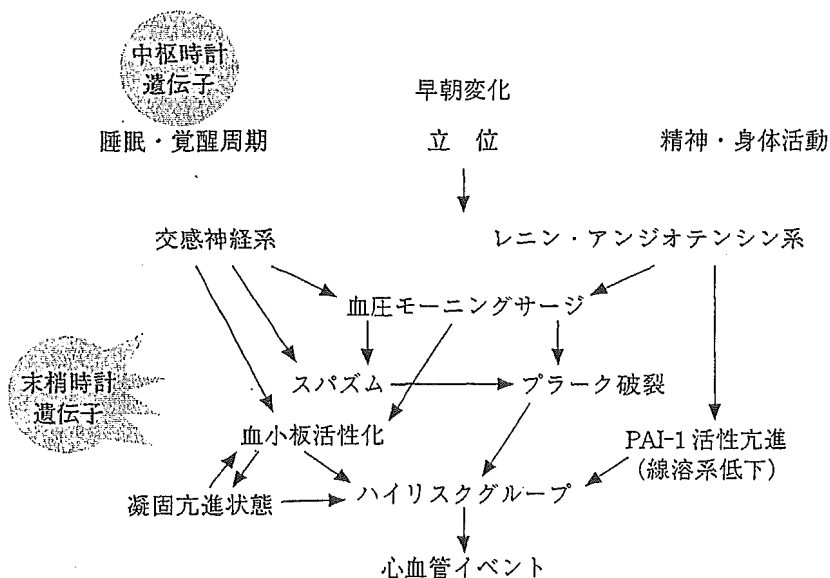


図7 心血管イベントの早朝発症メカニズム⁷⁾

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。

VI. 早朝高血圧の定義とタイプ

高齢者高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究の血圧モーニングサージ群は、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(図8)。作用時間の短い降圧薬で不適

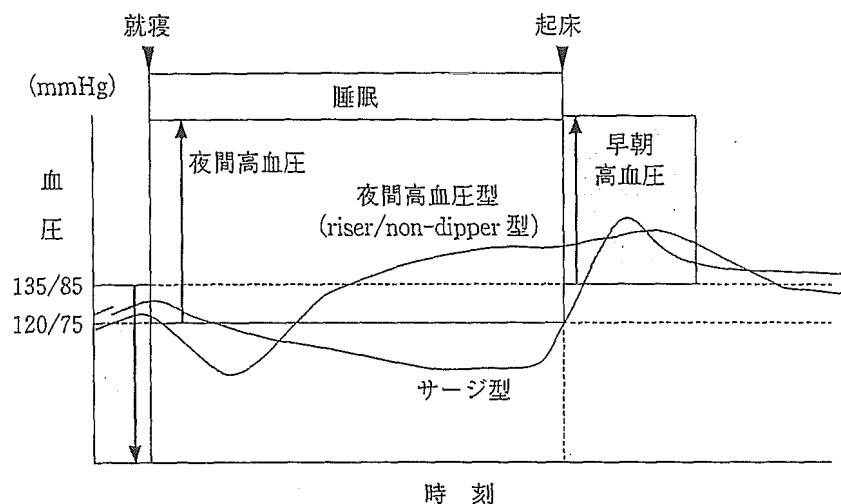


図8 早朝高血圧の2タイプ

表2 高齢者高血圧患者の脳卒中イベントの相対リスク(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)²⁴⁾

収縮期血圧 (10 mmHg 増加)	相対リスク (95% 信頼区間)	p 値
ME 平均	1.41 (1.19-1.67)	0.0001
ME サージ	1.24 (1.08-1.42)	0.0025

高齢者高血圧患者 519 人, Cox 回帰分析で年齢, 性別, BMI, 喫煙, 糖尿病, 高脂血症, 無症候性脳梗塞, 降圧療法を補正.

切に治療されている高血圧患者や, 糖尿病ならびに脳卒中後の患者などでは, このタイプの早朝高血圧をもたらす. 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1)⁴⁾.

現在, 早朝高血圧の定義は確立したものはない. 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)はそれぞれ独立して, 脳卒中イベント(表2)²⁴⁾ならびに左室重量係数と関連していた. したがって, 著者らは家庭血圧自己測定を用いた場合においても, ABPMによる図2の定義と同様に, 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ME平均(収縮期血圧)のカットオフ値135 mmHgおよびMEサージ(収縮期血圧)のカットオフ値20 mmHg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

にした場合, '持続性高血圧'の脳卒中リスクは約2倍で, '早朝高血圧'では6.6倍になった(図9). 血圧平均値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'サージ型'でも脳卒中リスクの増加は全くなかった. 以上の成績より, 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'早朝高血圧'の著者らの定義は臨床上, 意味があると考えている.

VII. 早朝高血圧の治療

日常診療においては, まず家庭血圧自己測定を用い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. 朝(薬剤服用前)と夕(就寝前)の血圧平均を135/85 mmHg以下とし, 同時に朝夕の収縮期血圧差を15-20 mmHg以内に抑制することが重要である. しかし, 著者らの降圧療法中の高血圧患者を対象とした横断研究であるJ-MORE(Jichi Morning Hypertension Research)研究では, 外来血圧が140/90 mmHg未満とコントロール良好と判断された降圧療法中の高血圧患者のうち, 約半数の早朝血圧レベルは135/85 mmHg以上を示した(図10)²⁵⁾. このことは, 外来血圧によるスタンダードな高血圧診療では, 早朝の血圧管理が不十分であることを示している. 具体的には, 図11に示す非特異的および特異的療法を組み合わせることで, 早朝高血圧をターゲットにした降圧療法を加えるこ

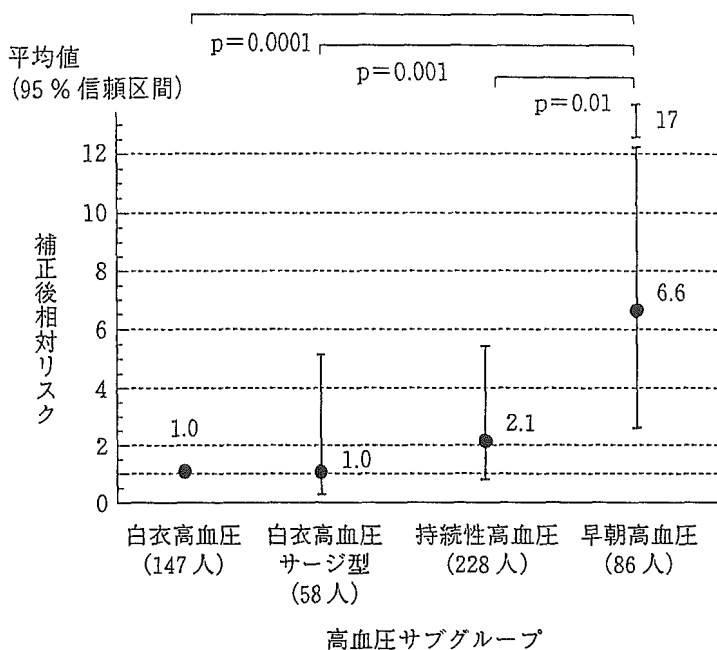


図9 日本人高血圧患者の脳卒中相対リスク(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)
 高血圧患者 519 人, 補正因子: 年齢, 性別, BMI, 喫煙, 糖尿病, 高脂血症, 無症候性脳梗塞, 降圧療法 (Kario K, et al: 投稿中).

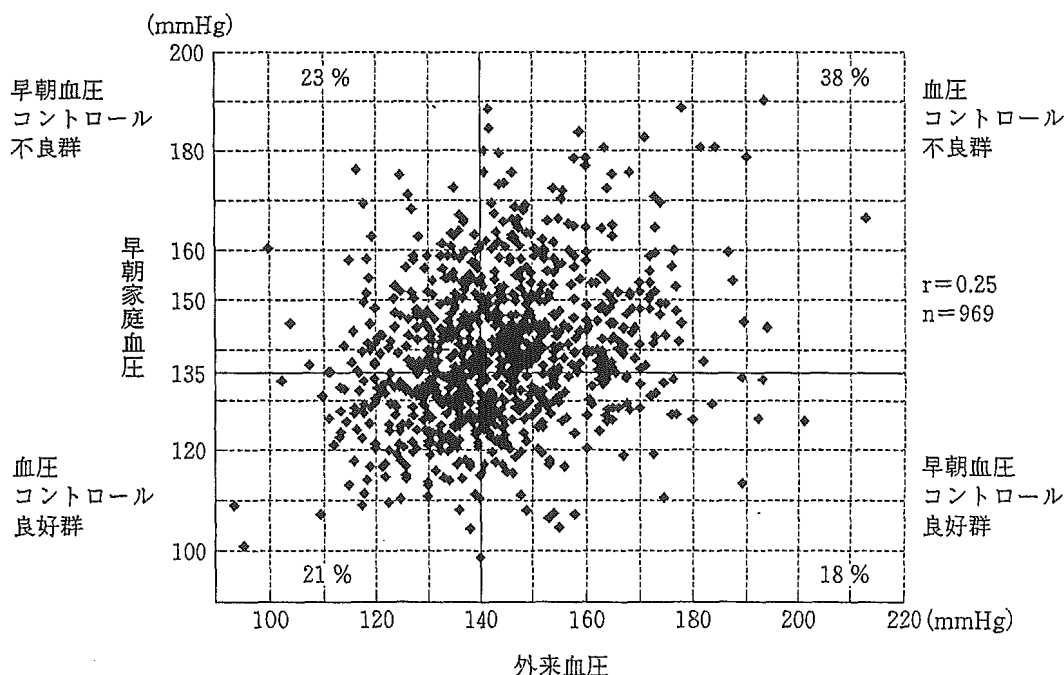


図10 Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) 研究²⁵⁾
 治療中高血圧患者 969 人, 平均年齢 66.5 歳, 男性 42%, 参加医師 45 人, 参加施設 33 施設

とにより, 心血管イベントが更に有効に抑制されるであろう。

現在, 著者らは早朝血圧レベルのコントロールが不良である治療中高血圧患者を対象に夜間

就寝前に α 遮断薬を投与して, 早朝血圧レベルに加えて, 臓器障害の改善と心血管イベント抑制効果を検討する Japan Morning Surge-1 (JMS-1) 研究を 2003 年から実施している。本

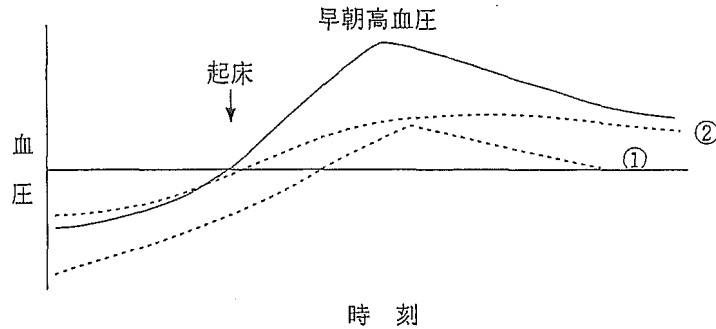


図 11 早朝高血圧の治療

非特異的治療(図①)…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(図②)… α 遮断薬の就寝前投与(β 遮断薬追加も考慮)

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)

研究は実薬投与群とプラセボ群を無作為に割り付け, 患者データを管理するコーディネーティングセンターを研究実施施設の外部に設置した多施設共同研究である。

VIII. 家庭血圧と ABPM を用いた高血圧治療戦略

最近, 治療中の高血圧患者 1,963 人を対象に 5 年間追跡した多施設観察研究である Office vs Ambulatory Blood Pressure (OVA) 研究の成績が発表された。本研究では診察室血圧がいずれのレベルにおいても, ABPM の平均 24 時間収縮期血圧が 135 mmHg 以上の患者では, 未満の患者に比較して, 心血管リスクが約 2 倍程度増加していた。したがって, 降圧療法中の血圧コントロール状態の評価にも ABPM が有用であることが証明された²⁶⁾。

図 12 に, 高血圧診療における ABPM と家庭血圧自己測定を利用したフローチャートを示す²⁷⁾。近年, 家庭血圧計は急速に普及し, それを用いた血圧の自己測定は診療室での血圧測定や 24 時間血圧測定に加えて, 非常に有用な血圧測定手段となっている。しかし, 重要な点は, 血圧レベルは 24 時間変動しており, どの時点で何回測定した血圧レベルを家庭血圧レベルとするかは一定の見解がないという点である。また, 自宅で夜にリラックスしているときに血圧

を測定して, 血圧レベルが正常範囲内でも, 日中の仕事に測定すると血圧が高くなっている‘ストレス高血圧’が見過ごされている可能性がある。また, riser 型の夜間高血圧も ABPM では検出されるが, 家庭血圧自己測定ではわからない。すなわち, 家庭血圧自己測定では自由行動下の血圧を過小評価し, まだ見過ごされる‘仮面高血圧’があるということである。したがって, 現時点の高血圧診療の血圧レベルのゴールドスタンダード基準は早朝高血圧, ストレス高血圧, 夜間高血圧を検出する血圧情報をすべて含む 24 時間血圧であることから, 本フローチャートで示される治療指針となる。

診療室血圧と家庭血圧が両方高い場合には, 治療の必要がある持続性高血圧と考えてもよいが, 診療室血圧が高値を示し家庭血圧は低い場合には, 白衣高血圧か持続性高血圧かの判断のために ABPM が推奨される。家庭血圧測定はいったん高血圧との診断が確定した際に, 個人内での血圧の変化, 特に治療による血圧の変化をモニターするうえで非常に有用であろう。その際, 同一の血圧管理目標レベルを用いた場合, 家庭血圧に基づく降圧療法は, 従来の診察室血圧に基づく降圧療法に比較して, 血圧コントロールが不十分になる可能性がある²⁸⁾。

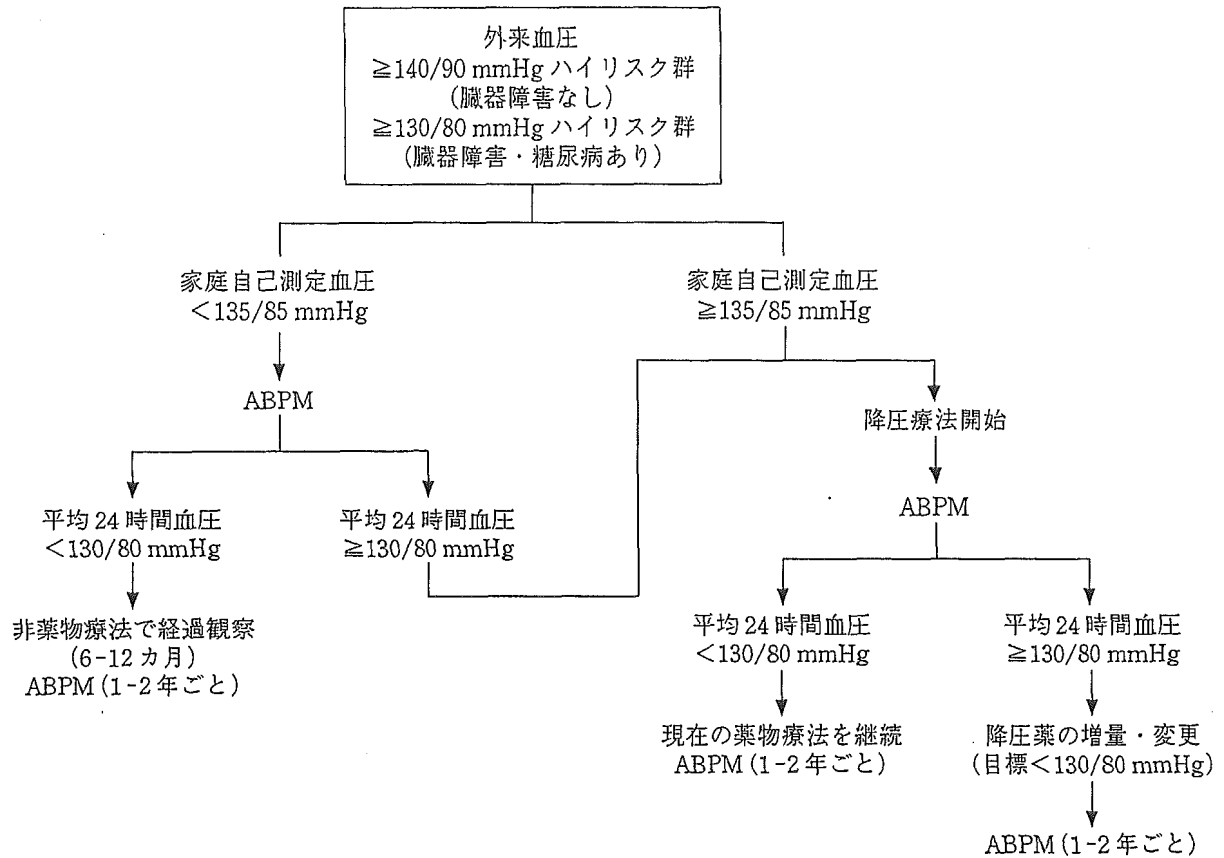


図 12 ABPM を用いた高血圧管理(文献²⁷⁾改変引用)

おわりに

21 世紀の高血圧治療方針の流れとして、エビデンスに基づくガイドラインを十分に理解したうえで、より効果的な個別療法がますます重要となるであろう。現在では、心血管リスクの層

別化に、臓器障害程度と心血管リスク因子のみを用いているが、今後、家庭血圧による早朝血圧の評価や、ABPM による血圧日内変動性を考慮した高血圧病態把握と個別診療により、更に大きな患者利益が得られるであろう。

文献

- 1) Kario K, et al: Relation between nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensives: Advanced silent cerebrovascular damage in extreme-dippers. Hypertension 27: 130-135, 1996.
- 2) Kario K, et al: Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. J Am Coll Cardiol 38: 238-245, 2001.
- 3) Kario K, et al: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 38: 852-857, 2001.
- 4) Kario K, 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.
- 5) Kario K, Shimada K: Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. Clin Exp Hypertens 26: 177-189, 2004.
- 6) Kario K, et al: Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. J Cardiovasc Pharmacol 41 (Suppl 1): S61-S66, 2003.
- 7) Kario K, et al: Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. J Cardiovasc

- Pharmacol 42 (Suppl 1): S87-91, 2003.
- 8) Kario K, Pickering TG: Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet* 355: 1645-1646, 2000.
 - 9) Hoshida S, et al: Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 16: 434-438, 2003.
 - 10) Ohkubo T, 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* 20: 2183-2189, 2002.
 - 11) Kohara K, et al: Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 26: 808-814, 1995.
 - 12) Kario K, et al: Autonomic nervous dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 30: 1504-1510, 1997.
 - 13) Kario K, et al: Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of α -adrenergic blocker, doxazosin: Results from the HALT Study. *Hypertension* 35: 787-794, 2000.
 - 14) Kario K, Shimada K: Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. *Lancet* 344: 200, 1994.
 - 15) Kario K, et al: Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep quality with negative affect: The Work Site Blood Pressure Study. *Hypertension* 38: 997-1002, 2001.
 - 16) Kario K, et al: Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 34: 685-691, 1999.
 - 17) Kario K, Schwartz JE: Disruption of diurnal rhythm in the elderly. *Lancet* 354: 339, 1999.
 - 18) Pickering TG, Kario K: Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 611-616, 2001.
 - 19) Kuwajima I, et al: Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 8: 29-33, 1995.
 - 20) Kario K, 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* 40: 133-141, 2002.
 - 21) Yoshinari M, et al: Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1783-1786, 2001.
 - 22) Thomas RJ, et al: Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc* 78: 951-958, 2003.
 - 23) Kario K, et al: Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral lacunar infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 37: 871-877, 2001.
 - 24) Kario K, et al: Morning blood pressure surge and the risk of stroke. *Circulation* 108: 110e-111, 2003.
 - 25) Kario K, et al: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 108: 72e-73, 107: 1401-1406, 2003.
 - 26) Clement DL, et al: Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 348: 2407-2415, 2003.
 - 27) White WB: Ambulatory blood-pressure monitoring in clinical practice. *N Engl J Med* 348: 2377-2378, 2003.
 - 28) Staessen JA, et al: Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 955-964, 2004.

睡眠時脈圧と心血管リスク： 自治医科大学ABPM研究 Wave 1

Sleep pulse pressure and awake mean pressure as independent predictors for stroke in older hypertensive patients.

Kario K *et al* : *Am J Hypertens* 17 : 439-445, 2004

苅尾七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科部門

はじめに

近年、高血圧患者において、脈圧が平均血圧レベルとは独立した心血管イベント予測因子として注目されている¹⁾²⁾。成人高血圧患者においては平均血圧レベルが、より強い心血管危険因子（とくに冠動脈疾患）で、高齢者高血圧患者においては脈圧が、より強い危険因子となる。これまでに自由行動下血圧測定（ABPM）において測定した脈圧の重要性も指摘されている^{3)~5)}。われわれは、高齢者高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1 において、ABPM で測定した脈圧と平均血圧の心血管リスクに及ぼすインパクトに差があるかを検討した。

方法

自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1 において ABPM を測定した高齢者高血圧患者 811 人を対象とした。さらに、そのサブ研究として 515 人（全対象者の 64%）においては、ベースライン時に頭部 MRI を用いて無症候性脳梗塞の程度を評価した。

成績

無症候性脳梗塞は対象者の 50% に検出された。42 ヶ月間の追跡期間中に脳卒中イベントが発症した。外来血圧、24 時間血圧、覚醒時血圧、睡眠時血圧はいずれも脳卒中発生率ならびに突然死を含む致死的心臓イベントを含めた総心血管死亡のリスクと関連していた（図 1）。しかし、年齢、性別、body mass index (BMI)、糖尿病、高脂血症、降圧療法、平均血圧を補正したところ、夜間睡眠時

の脈圧のみが有意にリスクと関連していた（図 2）。

多変量解析を用いた心血管リスクを補正後したところ、睡眠時脈圧 10 mmHg の上昇が脳卒中リスクを 43%（95%信頼区間 [CI] : 16-75%, $p=0.001$ ）増加させたが、睡眠時脈圧を補正した後は、睡眠時の平均血圧は脳卒中リスクとは関連していなかった。一方、平均血圧 10 mmHg の上昇が脳卒中リスクを 48%（95%信頼区間 : 21-81%, $p=0.0002$ ）増加させたが、覚醒時平均血圧を補正した後は、覚醒時脈圧は脳卒中リスクとは関連していなかった。ベースライン時の無症候性脳梗塞を補正しても、これらの関連は有意に残った。

考察

日本人高齢者高血圧患者において、外来脈圧ならびに ABPM で測定した昼間覚醒時脈圧、夜間睡眠時脈圧および平均 24 時間脈圧の上昇は、すべて脳卒中リスクならびに総心血管死亡の増加に関連していた。しかし、多変量解析を用いて脈圧の最大の規定因子である年齢を補正したところ、睡眠時には脈圧が、覚醒時には平均血圧がそれぞれ独立した脳卒中の予測因子となっていた。

脈圧の増加は大血管スティフネスの増大による。脈波伝播速度が増大することにより、末梢からの反射波が速くなり、収縮後期に加わる。それにより収縮期血圧が増大し、拡張期血圧が低下することにより脈圧が増大する。この大動脈スティフネスと反射波の強度の機能的規定因子として神経内分泌因子があるが、夜間にはこれらの因子の影響が低下し、構造的変化により規定される器質的動脈スティフネスの影響が、より有意に出る可能性がある。

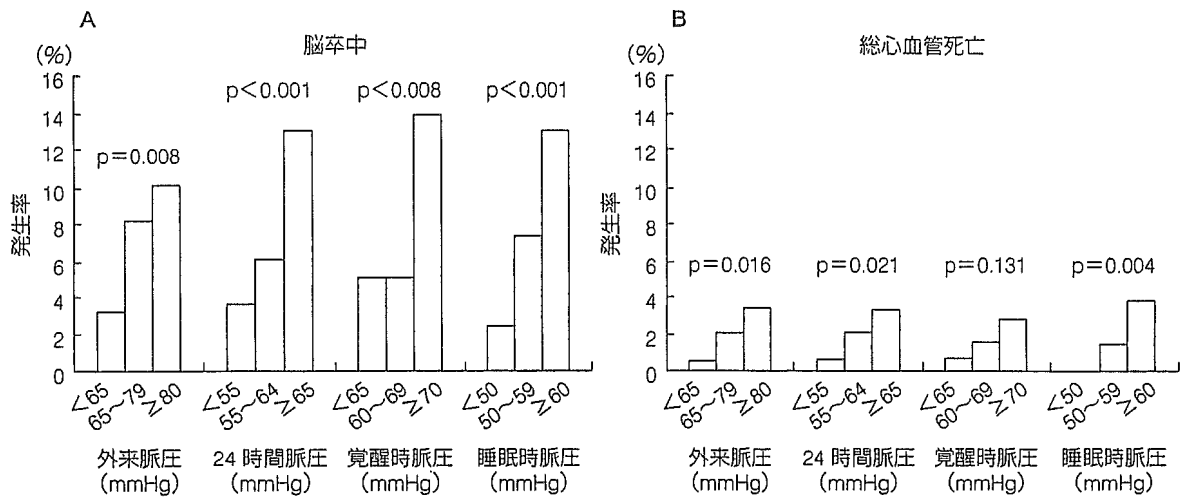


図 1. 心血管イベント発生率 (補正前)

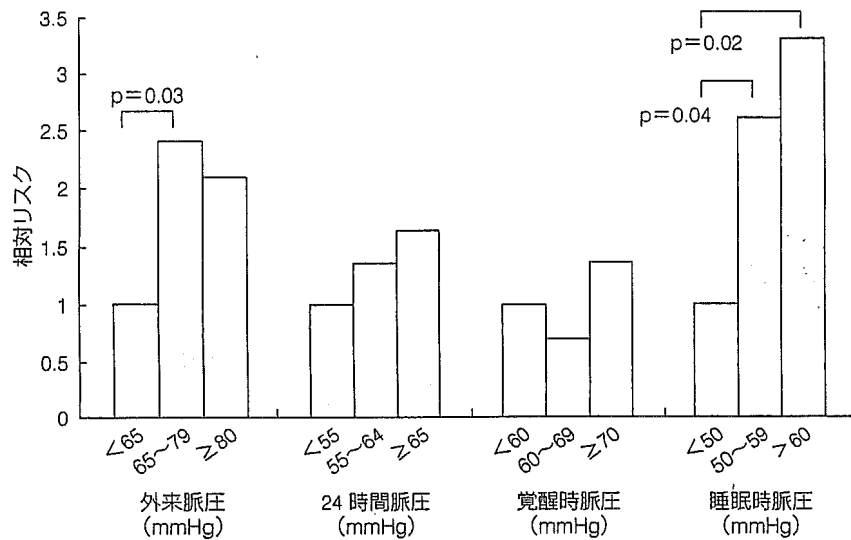


図 2. 補正後の脳卒中相対リスク (年齢, 性別, BMI, 糖尿病, 高脂血症, 降圧療法, 平均血圧を補正)

本研究において他の時間帯の脈圧に比較して、夜間脈圧が脳卒中と、より関連が強かった理由に、夜間睡眠時脈圧にはこの機能的スティフネスの影響が少なく、より器質的動脈スティフネスの増加を反映することが考えられる。したがって、夜間脈圧はよりよい器質的動脈スティフネスの指標とも考えられる。

文 献

- 1) Dart AM *et al* : *J Am Coll Cardiol* 37 : 975, 2001
- 2) Van Bortel LM *et al* : *Hypertension* 38 : 914, 2001
- 3) Verdecchia P *et al* : *Hypertension* 32 : 983, 1998
- 4) Khattar RS *et al* : *Circulation* 104 : 783, 2001
- 5) Verdecchia P *et al* : *Circulation* 103 : 2579, 2001

高血圧患者の 血圧モーニングサージと心血管リスク

Blood pressure surge on rising.

Gosse P *et al* : *J Hypertens* 22 : 1113-1118, 2004

苅尾七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科部門

はじめに

心血管イベントの発症には日内変動がみられることが広く知られており、早朝から午前中に多発する。血圧や脈拍および心拍出量も同様に早朝に上昇する「モーニングサージ」を示す。高血圧診療において24時間血圧レベルの重要性のコンセンサスは得られている。しかし、24時間にわたり変動する血圧のなかで、血圧モーニングサージや早朝血圧が24時間血圧レベルとは独立して心血管リスクに直結しているかどうかはわかっていない。近年、われわれは高齢者高血圧患者において、血圧モーニングサージが24時間血圧レベルと独立して脳卒中リスクになることを報告した。最近、高血圧患者を対象としたフランスの追跡研究においても同様の成績が報告されたので、紹介する。

方法

未治療で自由行動下血圧測定 (ABPM) と心エコーを実施した高血圧患者 507 人 (平均年齢 49 歳) を対象とし、平均 7.7 年間にわたり心血管予後を定期的に追跡した。この研究では早朝起床直後、起立時の血圧を測定している。この早朝起立時の収縮期血圧から起床前の収縮期血圧を差し引いて「起床サージ」を算出し、「血圧モーニングサージ」と定義している。

成績

対象集団をこの血圧モーニングサージで 5 分位に分けて検討した。図 1 に示すように血圧モーニングサージと起床時の心拍数のサージとはまったく関連がない。さらに、24 時間血圧レベルはいずれの 5 分位でもまったく差がない。血圧モーニングサージ (収縮期血圧) が平均 35 mmHg 上昇する最高 5 分位の高血圧患者では、他の群に

比較して、左室心筋重量は増加しており、追跡期間中の心血管イベントも多く発症していた (図 2)。この血圧モーニングサージは 24 時間血圧変動性 (24 時間収縮期血圧の SD) とも関連していた。さらに、多変量解析において、この血圧起床サージが年齢と 24 時間血圧とは独立して心血管リスクになっていた。

考察

本研究では、比較的若い未治療高血圧患者において ABPM で評価した早朝起床起立時の血圧モーニングサージが、24 時間血圧レベルならびに年齢とは独立して、ベースライン時の高血圧性心疾患と関連し、追跡時の心血管イベント発生のリスク因子になることを示した。

本研究成績は、われわれが 2003 年に "Circulation" 誌に発表した自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1 の成績¹⁾ と基本的に同じであり、「血圧モーニングサージは独立した心血管リスク」であるという仮説を支持するものである。われわれの研究と異なる点は、Gosse らの「血圧モーニングサージ」は、起床起立時とその直前に測定したワンプointの血圧の差で定義している点である。このワンプointの血圧がどの程度正確に測定されているかが本研究の研究の質を規定する。われわれの「起床サージ」の定義は起床前平均 2 時間の収縮期血圧と、起床後平均 2 時間の収縮期血圧の差と定義している。われわれ¹⁾の成績では、この起床サージ 10 mmHg の増加により、脳卒中イベントは 17% 増加していた。

高血圧患者、とくに高齢者においては背景に圧受容体反射障害などがあり、図 3 に示す ABPM で評価される血圧変動の表現型はそれぞれ関連しており、心血管リスクとなる可能性がある²⁾。自治医科大学 ABPM 研究