

図 1. 高血圧患者の血圧モーニングサージ

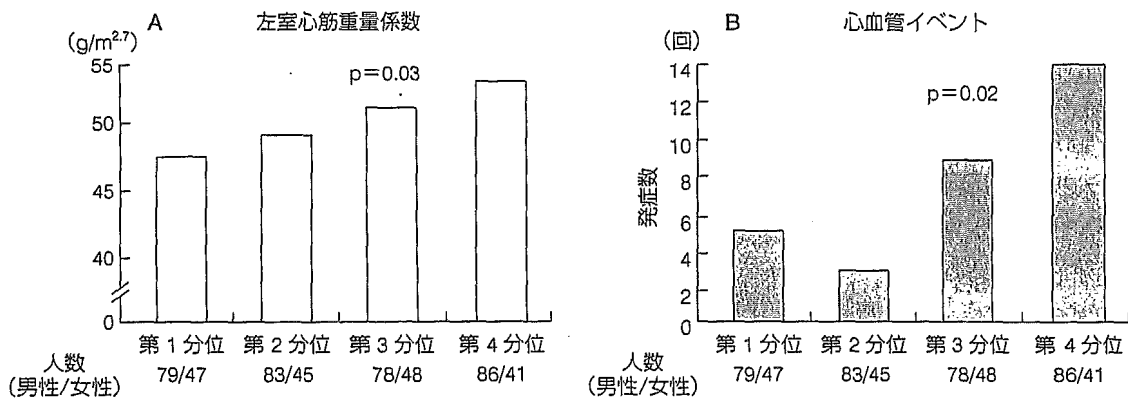


図 2. 血圧モーニングサージの心血管リスク

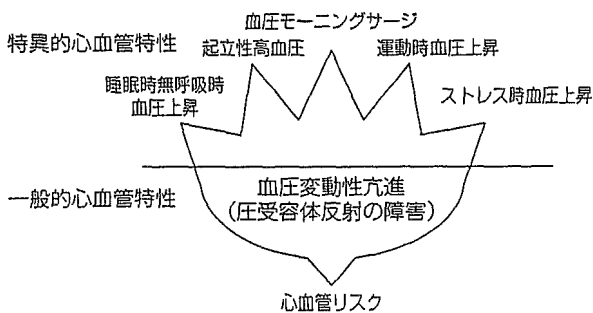


図 3. 高血圧患者における心血管リスクにつながる血圧変動性 (Kario K et al, 2004<sup>2)</sup>より引用)

おわりに

今後、早朝モーニングサージや早朝高血圧を比較的特異的に抑制したときに、臓器障害と心血管イベントが抑制されるかを証明する必要がある。われわれは、現在、早朝高血圧を示す治療中高血圧患者を対象として、就寝前に $\alpha_1$ 遮断薬ドキサゾシンを投与する早朝血圧厳格コンとロール群と投与しない通常コントロール群に無作為に分け、臓器障害の進展抑制効果を検討するJMS-1 (Japan Morning Surge 1) 研究を実施している。

文献

- 1) Kario K et al : *Circulation* 107 : 1401, 2003
- 2) Kario K et al : *Am J Hypertens*, 2004 [editorial] (in press)

Wave 1 の対象高血圧患者の平均年齢は 72 歳であったが、Gosse らの高血圧患者の平均年齢はそれより若い 49 歳であったが、血圧モーニングサージは 24 時間血圧変動性と関連しており、心血管リスクになっていた。

## 早朝高血圧と脳卒中

Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system.

Kario K *et al*: *Am J Hypertens* 17: 668-675, 2004

苅尾七臣

自治医科大学循環器内科

### はじめに

循環器疾患イベントの発症は起床後の早朝に多く、これには早朝血圧の急激な上昇、いわゆる“モーニングサージ”の関与が示唆されている<sup>1)~3)</sup>。われわれ<sup>3)</sup>は、高齢者高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究 Wave1 により、血圧モーニングサージが 24 時間血圧レベルとは独立した脳卒中発症のリスクであることを示した。これまでの研究で、この血圧モーニングサージに交感神経系、とくに  $\alpha$  交感神経活性の亢進が関与することが明らかになっている<sup>4)5)</sup>。

一方、高齢者高血圧患者では無症候性脳梗塞が認められることが多く、無症候性脳梗塞が脳卒中発症の有意な予測因子の 1 つとされている<sup>6)</sup>。しかし、早朝における  $\alpha$  交感神経活性の亢進とモーニングサージによる標的臓器障害の関連については十分に検討されていない。

本研究では、高齢者高血圧患者を対象に夜間就寝時に  $\alpha$  遮断薬ドキサゾシンを投与し、それにより抑制される  $\alpha$  交感神経活性の亢進に起因するモーニングサージと無症候性脳梗塞との関連について検討した。

### 対象と方法

#### 【対象】

未治療または薬物療法を 1 週間以上休薬した 60 歳以上の本態性高血圧患者 98 例(男性 43 例, 女性 55 例, 平均年齢  $70 \pm 6.8$  歳)を対象とした。3~5 週間の導入期に、外来時の座位収縮期血圧が 140 mmHg 以上、あるいは座位拡張期血圧が 90 mmHg 以上で、糖尿病や臨床的に明らかな心血管疾患などが認められない症例である。

#### 【方法】

ドキサゾシンは 1 日 1 回 1 mg から就寝時投与で開始し、4 週間で漸増期、その後 1~5 週間で維持期とした。

漸増期は (1) 外来座位収縮期血圧/拡張期血圧がベースラインから 20/10 mmHg 以上低下するまで、または (2) ベースラインの血圧が 160/90 mmHg 未満の場合は 10/5 mmHg 以上低下するまで 1 週間ごとに用量を倍増させた。血圧の低下がこれらの基準に 2 回連続して該当した場合、あるいはドキサゾシンの 1 日用量が最大 8 mg に達した場合、または副作用が発現した場合はその時点で増量をやめ、その時点の用量で継続した。

#### 【評価】

24 時間血圧モニタリング (ABPM) を試験参加時 (1 回目)、導入期終了時 (2 回目) ならびに維持期終了時 (3 回目) に施行し、30 分ごとに血圧および心拍数を記録した。なお、早朝血圧 (起床後 2 時間における 4 ポイントの平均値)、夜間最低血圧 (夜間の最低ポイントとその前後 2 ポイントの計 3 ポイントの平均値)、就寝前血圧 (就寝前 2 時間における 4 ポイントの平均値) および起床前血圧 (起床前 2 時間における 4 ポイントの平均値) などを算出し、[早朝収縮期血圧-夜間最低収縮期血圧] をモーニングサージとするとともに、[ベースラインのモーニングサージ (1 回目と 2 回目の ABPM より求めたモーニングサージの平均値)-3 回目の ABPM より求めたモーニングサージ] を  $\alpha$  交感神経作用性血圧モーニングサージと定義した。また、頭部 MRI を用いて無症候性脳梗塞を観察した。

### 結果

ドキサゾシンの就寝前投与は、夜間最低収縮期血圧に影響を及ぼさずに早朝血圧に対して最も大きな降圧効果を示した ( $-15$  mmHg,  $p < 0.001$ )。

ベースラインのモーニングサージにより最大四分位 ( $\geq 45$  mmHg) をサージ群、それ以外 ( $< 45$  mmHg) を

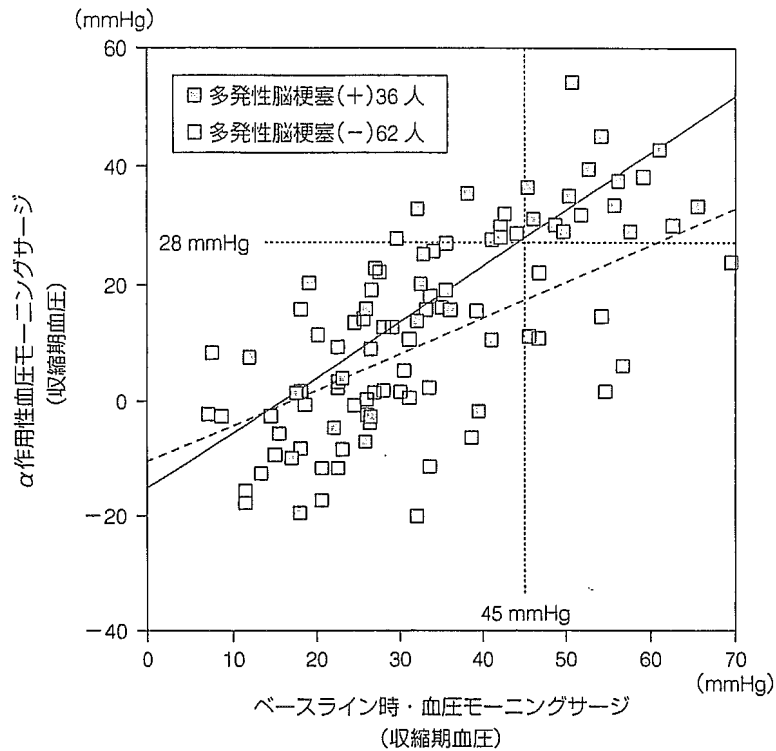


図 1.  $\alpha$  作用性血圧モーニングサージと無症候性脳梗塞

非サージ群とすると、対象の 98 例はそれぞれ 24 例および 74 例に分けられた。 $\alpha$  交感神経作用性血圧モーニングサージの最大四分位 ( $\geq 28$  mmHg) を高値群、それ以外 ( $< 28$  mmHg) を低値群とすると、高値群 (25 例) では低値群 (73 例) と比較して無症候性脳梗塞が有意に多く (68% vs 34%,  $p=0.005$ ), 多発性の無症候性脳梗塞も有意に多く認められた (68% vs 26%,  $p<0.0001$ )。また、 $\alpha$  交感神経作用性血圧モーニングサージは梗塞集数と有意に関連していた ( $p<0.001$ )。

また、ベースラインのモーニングサージと  $\alpha$  交感神経作用性血圧モーニングサージには有意な相関関係が示されるとともに ( $r=0.73$ ,  $p<0.001$ ), 多発性の無症候性脳梗塞が認められた症例 (36 例) において相関の傾きが、より大きいことが示された (図 1)。

## 考 察

本研究は  $\alpha$  交感神経活性の亢進に起因するモーニングサージの上昇は、年齢、モーニングサージ、24 時間収縮期血圧などと独立して高齢高血圧患者の無症候性脳梗塞の進展に関連していることをはじめて明らかにした。

無症候性脳梗塞は脳卒中の強力な予測因子であることが知られている。この成績から因果関係までは明らかでない。すなわち、 $\alpha$  交感神経作用性血圧モーニングサージが高血圧性脳障害を進展させると考えられるが、一方で高血圧性脳障害自体により交感神経が亢進していることをあらわしている可能性もある。

$\alpha$  遮断薬の降圧効果には個人差が大きいことが知られているが、臨床的には無症候性脳血管障害が進行している患者では、 $\alpha$  遮断薬により早朝高血圧が抑制されやすいことが本研究で示された。

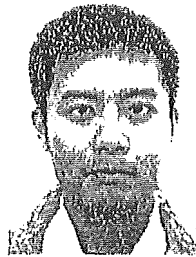
## 文 献

- 1) Kario K: Time for focus on morning hypertension. Pitfall of current antihypertensive medication [editorial comments]. *Am J Hypertens*. (in press) 2005
- 2) Kario K *et al*: *Circulation* 107: 1401, 2003
- 3) Gosse P *et al*: *J Hypertens* 22: 1113, 2004
- 4) Panza JA *et al*: *N Engl J Med* 325: 986, 1991
- 5) Pickering TG *et al*: *Am J Hypertens* 7(9 pt 1): 844, 1994
- 6) Kario K *et al*: *J Am Coll Cardiol* 38: 238, 2001

## 6 血圧変動からみた夜間・早朝血圧

かぶとや ともゆき かりお かずおみ  
■ 甲谷 友幸<sup>1)</sup>・ 荻尾 七臣<sup>2)</sup>

1)秩父市立病院・2)自治医科大学循環器内科



甲谷 友幸  
1997年自治医科大学卒業。2001年日本内科学会認定内科医，03年日本医師会認定産科医。研究テーマはメンタルストレスと血圧。趣味はゴルフ，ピアノ，バイオリン演奏。

Key words : モーニングサージ， 睡眠時無呼吸症候群， ストレス， 起立性高血圧

### Abstract

血圧は常に一定ではなく、種々の内的あるいは外的な原因により変動する。そのため、外来での随時血圧はあくまである一点での観察に過ぎず、そのことを留意する必要がある。随時血圧が正常であっても、早朝高血圧や仮面高血圧などの状態である可能性もあり、血圧の変動をきたす要因を考えた上で、随時血圧、24時間血圧、家庭血圧を適宜組み合わせることで個々の血圧管理に応用していくことが高血圧管理に必要であろう。

### はじめに

血圧は様々な要因から変動する。一般的には日中は血圧が高く、寝ると低くなるという日内変動が認められる。日中はさほど血圧が高くない人も、明け方に上昇を始め、目を覚ました直後に1日のうちでもっとも血圧の高い状態になる「早朝高血圧」の場合がある。また逆に、自宅で測ると高くなく、診察室のみで血圧の高い「白衣高血圧」もよく見られる現象である。また、特に高齢者において、夜間の血圧上昇が問題となることがある。治療されている高血圧患者において、随時血圧が正常でも平均血圧レベルがコントロールさ

れていない「仮面高血圧」とよばれる状態も存在する。

これらの血圧異常を血圧変動から概説する。

### 1. 随時血圧，24時間血圧測定，家庭血圧

随時血圧は外来での1点での血圧値であり、24時間自由行動下血圧は1日の血圧の変動を含んだ測定値である。随時血圧は測定環境や自律神経に大きな影響を受けるため、また測定回数が少ないためバイアスが強く存在する。24時間自由行動下血圧や家庭血圧の併用により白衣高血圧や早朝高血圧を診断することが可能になる。また、高血圧の診療において、高血圧性臓器障害や心血管イベントの発症リスクは随時血圧よりも24時間平均血圧によって規定されることが分かっている<sup>1,2)</sup>、高血圧ガイドラインにおいても24時間血圧が取り入れられるようになってきている。

家庭血圧は白衣効果がないため24時間自由行動下血圧と同様白衣高血圧の診断に有用であり、長期にわたって血圧コントロール状況

Blood Pressure Variability in Nocturnal/Morning blood pressure: Tomoyuki Kabutoya, Kazuomi Kario, 1)Chichibu Municipal Hospital, 2)Division of Cardiovascular Medicine, Jichi Medical School

を追跡することが可能である。また、コンプライアンスを高める役割もある。

## 2. 血圧変動性

血圧変動性の増大は血圧変動調節障害によるものと考えられ、心血管障害の結果であるとともにその促進因子であるとも考えられる。

健常人において血圧の変動は、内因性の日内変動より外因性要因（体位、身体活動度、睡眠・覚醒など）により規定される部分が多い。一方高齢者や高血圧患者においては内因性の日内変動が相対的に大きくなってくるため、血圧日内変動に臨床的意義をもってくる。

血圧の変動する原因には①睡眠時無呼吸時

の血圧上昇②起立性高血圧③血圧モーニングサージ④運動時血圧上昇⑤ストレス時血圧上昇⑥圧受容体反射の障害、などがあり、以下のような機序で血圧変動を起こす。(図1)

### ①睡眠時無呼吸時の血圧上昇

睡眠時無呼吸症候群に高血圧が合併することはよく知られている事実である。そのメカニズムとして、睡眠時の低酸素血症が交感神経の緊張や化学受容体を介して血圧上昇をきたしたり、レニン・アルドステロン系の亢進を介して血圧上昇をきたすことが考えられている<sup>3)</sup>。(同じ肥満患者であっても睡眠時無呼吸があるほうがはるかにアルドステロンレベルが高い) その結果、低酸素血症に応じた短期の血圧上昇から<sup>4)</sup>、まず夜間高血圧の段階を経て持続性の高血圧となると考えられ、ひ

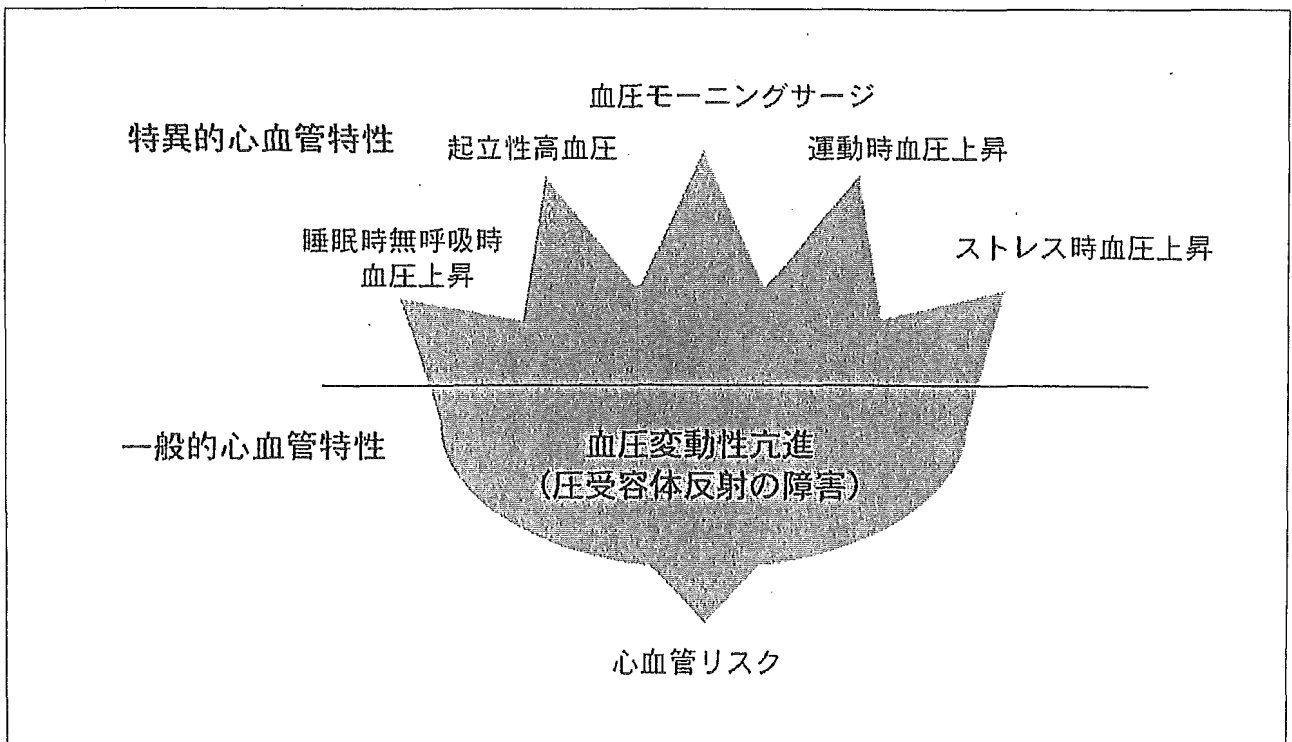


図1 高血圧患者における心血管リスクにつながる表現型

いては臓器障害の危険因子となる。持続陽圧呼吸療法（CPAP）による介入が交感神経の抑制や血圧上昇を改善させることも知られていて<sup>9)</sup>、睡眠時無呼吸が夜間の血圧上昇の1つの原因であると考えられる。また、難治性の高血圧患者に潜在的に睡眠時無呼吸が潜んでいる場合もある。

### ②起立性高血圧

起立に伴う血圧変動は、まず血液還流量減少から心拍出量減少を起こし、血圧低下が起こり、その後圧受容体反射、血管収縮により血圧上昇が起こる。その結果、体位による血圧変動は平均的にはほぼ消失するが、その反応には個体差がかなりある<sup>6)</sup>。起立性の変動において、起立性低血圧は失神や心血管イベントの原因となるが、一方起立性高血圧は短期の血圧変動の増大や早朝高血圧を通じて持続性高血圧となり、臓器障害の原因となる<sup>7)</sup>。24時間自由行動下血圧を解釈する上で体位での血圧変動は考慮する必要がある。

### ③運動時血圧上昇

運動による心拍数、心拍出量の増大により短期での血圧上昇をきたす。これが血圧モーニングサージの原因となったり、バイアスの一因となる。フラミンガム研究のサブ解析では、正常血圧での運動ストレスで過剰な血圧上昇は高血圧の予測因子であった<sup>8)</sup>。また逆に、いろいろな研究で好気性の運動がその後の血圧減少をきたすことを明らかにしている。Non-dipper型（後述）の高血圧患者では運動による血圧減少の効果が乏しいことから、逆に運動による血圧変動の消失と自律神経障害の関係も示唆されている<sup>9)</sup>。

### ④ストレス時血圧上昇

精神的・肉体的ストレスによっても血圧は変動する。ストレスによる交感神経の興奮やコルチゾル、レニン・アンジオテンシン系などの性因子の変化を通じて血圧が変動すると考えられる。また、特に高齢者の高血圧患者において自律神経の障害と血圧の日内変動の消失の関連も示されている。仕事のストレスでも血圧が変動し、日内変動にも影響を与える。特に、高血圧患者ではストレス反応が亢進していて、職場でのストレスでより血圧が上昇したりする。また、うつ傾向や不安も血圧の日内変動に関係している<sup>10)</sup>。うつ傾向と高血圧との関係やうつが予後を悪化させることも知られており、夜間血圧の上昇が高血圧の招来や、臓器障害の進展に関与している可能性が示唆される。

### ⑤血圧モーニングサージ

夜間は副交感神経が優位であり、早朝から日中では交感神経が優位となる。その結果、血圧は早朝に最大となり、真夜中に最小となることが多い。特に早朝は副交感神経優位から交感神経優位となり、またレニン・アンジオテンシン系の亢進を起こして血圧上昇を起こす。覚醒に伴う体動、体位変換、精神活動などにより血圧モーニングサージが形成される。モーニングサージは早朝活動にある程度必須のものであるが、過度のモーニングサージは早朝高血圧や24時間血圧レベルの上昇をきたし、心血管イベントの危険因子となる。

### ⑥圧受容体反射の障害

高齢者や高血圧患者では動脈ステイッフネスの増大や交感神経の障害を通じて圧受容体

反射の障害が見られ、①～⑤の機序を通した血圧変動の障害を増幅させる。圧受容体の感受性にも日内変動があることも示されている。

心血管イベントにも日内変動があり、冠動脈疾患、脳血管障害とも早朝から午前中に多発し、夜間は減少する。自由行動下の血圧も同様の傾向を示す。また糖尿病患者では血圧変動が低下していることが多いが、心血管イベントも日内変動が消失していて、血圧日内変動と心血管イベントの関連が示唆される。

血圧の変動性を抑制することで結果として心血管イベントを抑制できるかどうかは今後の課題である。

### 3.血圧日内変動と定義

血圧の日内変動の分類・定義にコンセンサスが得られているものはないが、夜間睡眠時血圧降下度が日中血圧の10%以上の場合dipper, 10%未満の場合non-dipperとして分類

することが多い。

表1のように分類すると、高齢者高血圧患者では約15%がextreme dipperで、約50%がnon-dipperとなる。Non-dipperの中でも夜間血圧が上昇するRiserは約10%であった。

中間に属するdipperおよびnon-dipperの再現性はあまりよくないという報告もあるが、extreme dipperやriserのような日内変動が極端な例では再現性は比較的良い。

Riser群では、表1で挙げた他の3群に比べて致死性脳卒中、心臓イベントのリスクが高い。正常血圧においてもnon-dipperの心血管リスクが関連していて、このような異常な血圧変動が平均の血圧レベルとは独立した危険因子であることが推察される。

また、extreme dipper群の脳血管障害との関連を見てみると、riserに次ぐ脳卒中リスクを示し、高齢高血圧患者においては夜間血圧降下度と脳卒中イベントの間にはJカーブの相関が見られた。つまり、血圧の変動性はある程度存在するのが生理的であるが、過度の日内変動は血圧変動調節障害であるとともに、臓器障害の危険因子である。

表1 血圧日内変動指標

睡眠時血圧 = 平均睡眠時間帯血圧 覚醒時血圧 = 平均覚醒時間帯血圧 夜間血圧降下度 (%) = $100 \times (1 - \text{睡眠時血圧} / \text{覚醒時血圧})$	
夜間血圧変動サブタイプの定義	夜間収縮期血圧降下度
Extreme-dipper型	> 20%
Dipper型	10 ~ 20%
Non-dipper型	0 ~ 10%
Riser型	< 0%

#### 4.早朝高血圧とモーニングサージ

一般的に早朝（朝の服薬前）の血圧が高いものを早朝高血圧と呼ぶ。早朝高血圧は必ずしも前述のモーニングサージが高い集団ではなく、non-dipperやriserなどの夜間高血圧から移行するものもある。つまり、一つは夜間は血圧がよくコントロールされているが、モーニングサージによって早朝高血圧をきたすものと、もう一つは夜間高血圧が遷延して早朝も血圧が高いままというパターンである（図2）。前者では動脈ステイフネスの増大や圧受容体反射の障害などが、後者では作用時間の短い降圧剤で不適切に治療されている例や、糖尿病、脳卒中後などの器質的疾患、睡眠時無呼吸などが挙げられる。早朝血圧レベルは随時血圧と比べて心血管イベントの予測

因子となる<sup>11)</sup>ため、早朝の血圧まできちんとコントロールする必要がある。

#### 5.仮面高血圧

随時血圧が正常範囲内であっても、24時間血圧が高いものを仮面高血圧という。心血管イベント、臓器障害は外来随時血圧に基づく血圧管理のみでは不十分で、夜間・早朝を含めた十分な降圧が必要である。特に、既に降圧薬を服用している高血圧患者でも夜間に十分に降圧がなされていないケースがあり、仮面高血圧の状態では臓器障害が進行したり<sup>12)</sup>、心血管イベントの危険因子となることから、24時間血圧や、家庭血圧（就寝前）の管理が重要である。

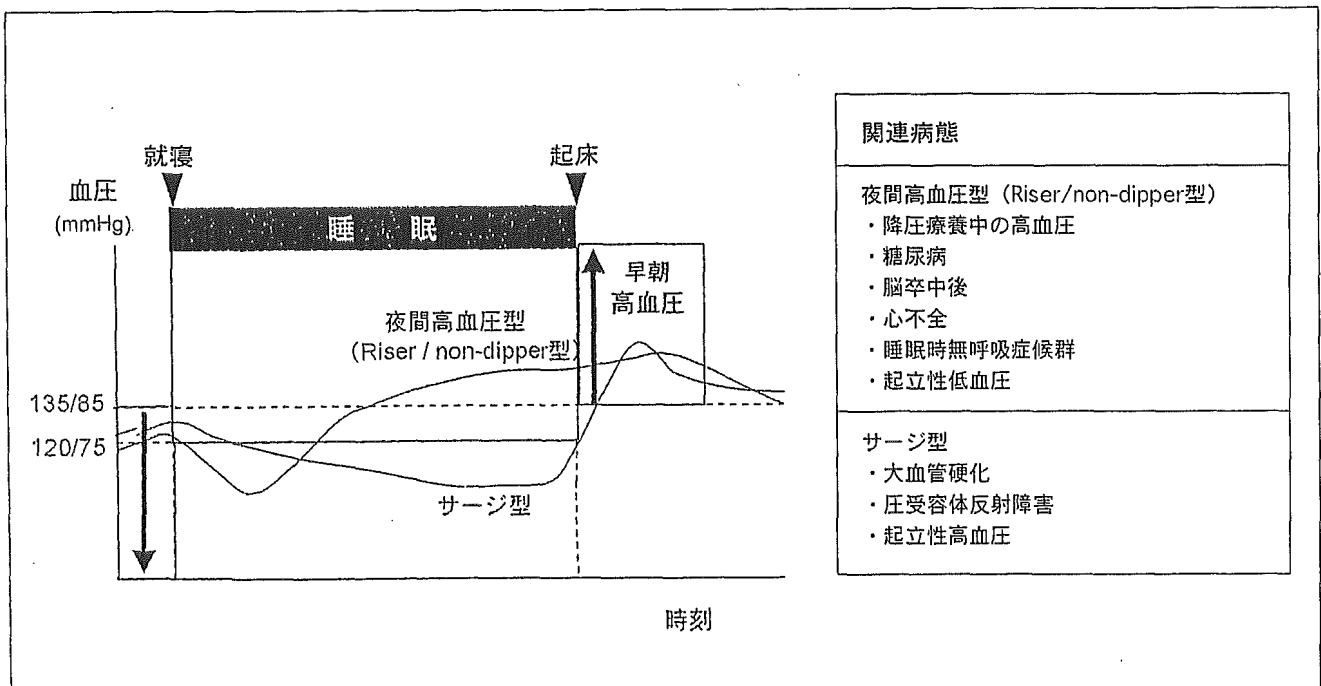


図2 早朝高血圧の2タイプの血圧日内変動異常



## 6. 白衣高血圧とその意義

白衣高血圧とは診察時血圧のみ高くそのほかでは正常血圧であることをさす。これは高血圧のクライテリアにかかわらず、持続性高血圧・正常血圧者いずれも環境により一過性の血圧上昇をきたすことがみられるため、白衣効果とも呼ばれる。

白衣効果による心血管イベントのリスクは高くないといわれており、治療の直接の対象とはならないことが多い。しかし臓器障害との関連に関しては意見の分かれるところでもあり、降圧剤の過量投与を避けながら、24時間血圧、家庭血圧により適切な加療が行われているか常に考慮する必要がある。

### おわりに

治療中の高血圧患者においては、随時血圧で一見良好にコントロールされているように見えても、早朝・夜間高血圧の存在が潜んでいる場合がある。また、正常血圧者でもよく調べてみると早朝高血圧や仮面高血圧が見られたりもする。血圧変動にはいろいろな要素があり、個々の例についてその変動性の原因は異なる。随時血圧が必ずしも真の血圧コントロールを表していないことに十分留意して、24時間血圧、家庭血圧を適宜組み合わせることにより血圧コントロールを行うことがよりよい患者管理に必要である。

### 参考文献

- 1) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al.: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators, JAMA.* 1999 Aug 11;282(6):539-46.
- 2) Imai Y, Nagai K, Sakuma M, et al.: Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan, *Hypertension.* 1993 Dec;22(6):900-12.
- 3) Goodfriend TL, Calboun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004 Mar; 43(3) 518-524
- 4) Planes C, Leroy M, Fayet G, et al.: Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects, *Eur Respir J.* 2002 Jul;20(1):151-7.
- 5) Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al.: Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):344-8.
- 6) Christopher J. Nardo; Lloyd E. Chambless; Kathleen C. et al.: Descriptive Epidemiology of Blood Pressure Response to Change in Body Position The ARIC Study *Hypertension.* 1999;33:1123-1129
- 7) Kario K, Eguchi K, Hoshida S, et al.: U-Curve Relationship Between Orthostatic Blood Pressure Change and Silent Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives, *Journal of the American College of Cardiology* 2002, 40: 133-141
- 8) Singh JP, Larson MG, Manolio TA, et al.: Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study, *Circulation.* 1999 Apr 13;99(14):1831-6.
- 9) Nami R, Mondillo S, Agricola E, et al.: Aerobic exercise training fails to reduce blood pressure in nondipper-type hypertension, *Am J Hypertens.* 2000 Jun;13(6 Pt 1):593-600.
- 10) Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, 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.* 2001 Nov;38(5):997-1002
- 11) 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, *Circulation* 2003,107:1401-1406.
- 12) Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al.: PAMELLA study *Circulation* 2001; 104: 1385-1392

1) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al.: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic

## 高血圧と循環器疾患 II

## 日本人高血圧の自由行動下血圧と循環器疾患

自治医科大学内科学講座循環器内科部門

講師 苅尾七臣

教授 島田和幸

兵庫県立淡路病院

名誉院長 松尾武文

## 目 次

1. はじめに .....	37
2. 自由行動下血圧レベル .....	37
1) 24 時間血圧レベルの重要性 .....	37
2) 家庭血圧と ABPM による高血圧診断基準 .....	37
3) 白衣高血圧 .....	38
(1) 「白衣高血圧 : white-coat hypertension」 と 「白衣効果 : white-coat effect」 の違い .....	38
(2) 診断と頻度 .....	39
(3) 機 序 .....	39
(4) 臓器障害 .....	40
(5) 予 後 .....	41
(6) 「代謝性白衣高血圧 : metabolic white-coat hypertension」 概念 .....	41
(7) 白衣高血圧の治療 .....	45
4) 仮面高血圧 .....	45
(1) 臓器障害と予後 .....	45
(2) 対 策 .....	46
3. 血圧変動性 .....	46
1) 自由行動下血圧の変動性 .....	47
2) 心血管イベントと血圧の日内変動 .....	47
(1) 血圧日内変動異常の定義と再現性 .....	48
(2) Non-dipper / Riser .....	50
(3) Extreme-dipper .....	56
(4) 相対的低血圧と無症候性臓器障害 .....	58
(5) 睡眠時脈圧 .....	61

3) 血圧モーニングサージ .....	61
(1) 心血管リスクとしてのエビデンス .....	61
①脳血管障害 .....	61
②左室肥大 .....	67
③腎疾患 .....	69
(2) 血圧モーニングサージの成因 .....	69
(3) 起立性高血圧 .....	70
(4) 早朝の心血管リスク因子とのかかわり .....	71
①時計遺伝子 .....	71
②内皮細胞障害と血管スパズム .....	72
③血小板活性化 .....	72
④交感神経亢進 .....	73
⑤レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系活性化 .....	75
⑥凝固亢進・線溶系低下 .....	75
4. 早朝高血圧 .....	76
5. 個別高血圧治療 .....	78
6. ストレスと心血管リスク .....	82
7. 今後の展望 .....	84
文    献 .....	85

## 1. はじめに

診察室という特殊医療環境下で血圧レベルが上昇し、日常生活時の真の血圧レベルを必ずしも反映しないことは古くから知られていた。この日常生活すなわち自由行動下の血圧を非侵襲的に測定する手段として24時間血圧測定 (ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring) や家庭血圧がある。ABPMにより、自由行動下の血圧レベルが測定でき、“真の血圧レベル”と“血圧変動性”の評価が可能である。さらに、家庭血圧自己測定はすでに広く普及している。近年、発表された日本高血圧学会<sup>1)</sup>や国際的高血圧ガイドライ

ン<sup>2~5)</sup>にも両血圧測定の有用性が取り上げられている。わが国においても、世界に先駆けてABPMと家庭血圧測定に関するガイドラインが発表されている<sup>6,7)</sup>。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、有益な高血圧個別診療を行えない状況になるであろう。

本稿では、われわれがこれまで行ってきた自治医科大学 ABPM 研究を中心として、家庭血圧自己測定および ABPM から得られる循環器疾患の病態把握につながる知見を総括する。

## 2. 自由行動下血圧レベル

### 1) 24時間血圧レベルの重要性

現在の高血圧診療において最もエビデンスとして確立していることは、血圧レベルの増加が心血管リスクに直結しており、十分な降圧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。

特に、わが国では心血管イベントのなかでも脳卒中が多いが、この降圧によるイベント抑制効果は脳卒中で最も大きい。これまでの大規模臨床試験の成績の降圧度と、それから得られる脳卒中抑制効果との関連を検討した Staessen<sup>8)</sup>や、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration<sup>9)</sup>のメタ解析においても、これまで発表された臨床試験の成績の大半で、降圧程度と心血管イベントリスクの減少が一定のラインに沿っていることがわかる。

血圧レベルの重要性を考える場合、24時間にわたる血圧の心血管負荷が心血管リスクを規定していると考えられるが、現在の高血圧ガイドラインにおいては、あくまで診察室の血圧レベルが規準となっており、そのレベルが140/90 mmHg以上である場合に高血圧症と診断している。家庭血圧やABPMで測定された血圧レベルは重要であるが、これを基に基本的診療方針が変わるといった状況には、まだ達していない。

これまでのABPMを用いた多くの横断研究において、自由行動下レベルは診察室血圧に比較して脳、心臓、腎臓のすべての臓器障害により密接に関連している。さらに、予後を検討したABPMの追跡研究においても、自由行動下血圧は将来の心血管イベントの強い規定因子であることが明らかにされている<sup>10~17)</sup>。

### 2) 家庭血圧とABPMによる高血圧診断基準

高血圧症は、複数回測定した診察室血圧の平均値が140/90 mmHgを超えた場合に診断される。診察室血圧レベルは、通常、ABPMや家庭血圧など診察室以外で測定した血圧レベルとは異なることから、自由行動下血圧と診察室血圧を用いて、真の正常血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、真の高血圧(持続性高血圧)といった4つの血圧分類が可能である(図1)。

この分類の高血圧診断において、診察室血圧レベルのカットオフ値140/90 mmHgはコンセンサスが得られているが、診察室以外の血圧レベルのカットオフ値に関してはまだコンセンサスが得られていない。家庭血圧自己測定による平均家庭血圧もしくは、ABPMによる平均覚醒時血圧135/85 mmHg、またはABPMによる平均24時間血圧130/80 mmHgが用いられている。厳密な

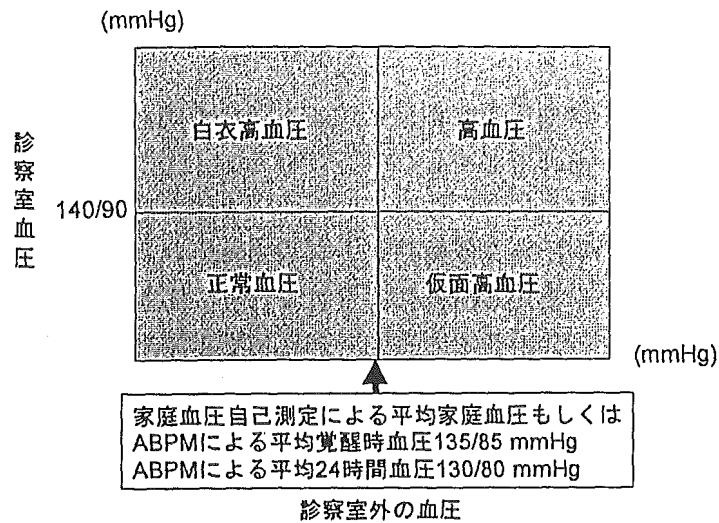


図1 診察室外血圧と診察室血圧から得られる血圧分類

ABPMの血圧基準値は各国の高血圧ガイドラインで微妙に異なる。2003年5月に発表された米国高血圧診療ガイドラインであるJNC7では、高血圧診断のカットオフ値を覚醒時血圧135/85 mmHg、睡眠時血圧120/75 mmHgとしている。これは、米国コロンビア大学のPickeringらが1996年に発表した米国高血圧学会の基準値<sup>18)</sup>に準拠している。一方、ヨーロッパ高血圧学会・心臓病学会が2003年6月に発表したESH/ESC高血圧管理ガイドラインでは、24時間の平均値について125/80 mmHgを用いている。日本高血圧学会が2000年に発表したガイドライン(JSH 2000)では、1987年から今井らが岩手県大迫町で実施している長期観察研究から得た予後の成績を基に、135/80 mmHgを高血圧診断基準としている<sup>13)</sup>。一方、家庭血圧を用いた場合、診察室以外で自己測定した血圧レベルの平均値が世界保健機構・国際高血圧学会(WHO/ISH)高血圧ガイドラインでは125/80 mmHg以上、ESH/ESC高血圧管理ガイドラインでは135/85 mmHg以上、JSH 2000では135/80 mmHg以上を高血圧としていたが、JSH 2004では135/85 mmHgに統一された。

### 3) 白衣高血圧

1988年にPickeringらは、白衣高血圧を「血圧が診察室でのみ高値を示し、医療施設を離れた日常生活時の血圧(自由行動下血圧)は正常レベル

である状態」とであると定義し、自由行動下血圧レベルも高い持続性高血圧と区別し、高血圧診療の際に異なった対処を要する病態であるという概念を打ち出した<sup>19)</sup>。その後、白衣高血圧という言葉は広く受け入れられ、ABPMおよび家庭血圧計の普及とともに、その存在を無視しては高血圧診療を行えない状況に至っている。白衣高血圧は高血圧と診断される患者の20~30%がこれに相当し、高血圧診療において極めて大きなインパクトをもつ疾患概念である<sup>20~22)</sup>。しかし、本病態の認識をいかに具体的に高血圧診療に生かしていくかについては、現在、その発展途上であり、ガイドラインが作成されるまでには至っていない。

- (1) 「白衣高血圧: white-coat hypertension」と「白衣効果: white-coat effect」の違い

「白衣高血圧」と「白衣効果」という言葉は近年、広く用いられており、両者は密接に関連しているが、異なった概念を表す言葉である。「白衣高血圧」とは「診察室血圧が常に高値を示し、診察室以外で測定された血圧が正常である病態」を示し、「白衣効果」とは「診察室にきた時の血圧の上昇」すなわち「診察室血圧と診察室以外で測定された血圧との差」を示す。すなわち、前者は血圧レベルを問題にし、後者は血圧の変化を問題にしている。白衣高血圧を持続性高血圧から区別して診断し、その臨床的意義を考えるうえにおい

て、白衣効果が増強していることに加え、診察室以外で測定された血圧が正常であることが重要である。白衣高血圧は高血圧患者にみられる一つの臨床概念であるが、白衣効果は高血圧患者に限らず多かれ少なかれ大半の人にみられる普遍的現象である。白衣効果は通常、「診察室血圧とABPMで測定された自由行動下血圧レベル(昼間)の平均との差」と定義される。しかしながら、診察室での血圧測定による昇圧効果以外に多くの要因が、診察室血圧と昼間血圧レベルの差に関与していることから、白衣効果という呼び方は適切でないという意見もある。仕事上の身体活動やストレスが多いために昼間の血圧レベルが高くなっている人の白衣効果は、家庭にいて身体活動の少ない人に比べると小さくなる。

WHO/ISH 高血圧ガイドラインでは、「診察室高血圧: isolated office hypertension もしくは isolated clinic hypertension」, 「診察室効果: isolated office effect」という言葉が使用されているが<sup>5)</sup>, 前者は「白衣高血圧」, 後者は「白衣効果」とほぼ同じ概念を表す。

## (2) 診断と頻度

白衣高血圧の診断には診察室血圧レベルは常に高いということが大切で、1回の診察によって判断することはできない。少なくとも3回の診察室での血圧測定が必要である。白衣高血圧の診断に用いられる診察室血圧レベルに関しては、140/90 mmHg以上を用いることのコンセンサスは得られている。しかし、診察室外の血圧レベルの異常と正常の境界をどのレベルにするかについて、コンセンサスは得られていない。現時点では、診察時血圧が常に140/90 mmHg以上で、平均家庭血圧レベルもしくはABPMの平均覚醒時血圧が135/85 mmHg未満もしくはABPMの平均24時間血圧が130/80 mmHg未満の場合に白衣高血圧と診断するのが妥当であろう(図1)。われわれが行った日本人の高齢高血圧患者(平均年齢72歳)を対象とした自治医科大学ABPM研究(Wave 1: 登録1992~1998年)では、24時間血圧レベルが130/80 mmHg未満の白衣高血圧の頻度は29%であった。

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察室での血圧測定や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が、正確に白衣高血圧の除外はできない。血圧レベルは24時間変動していることから、一定時刻の座位で測定した家庭血圧レベルが、自由行動下血圧を反映していない例も多いからである。すなわち、自宅で朝夕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、日中の仕事中に測定すると血圧が高くなっている場合や、夜間に血圧が高値を示している場合がある。これらの病態はABPMでは検出されるが、家庭血圧自己測定では検出されない、一つの「家庭血圧における仮面高血圧」である。診察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、診察室血圧は高値を示すが家庭血圧が低い場合には、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は非常に有用である。

## (3) 機序

白衣高血圧の機序とは、自由行動下血圧の増加を伴わない白衣効果増加の機序と同義である。現在、白衣効果の機序の解明は進んでいない。白衣高血圧でみられる血圧上昇は、医療環境下に特異的であり、多くの精神的ストレス負荷や身体的ストレス負荷など、ストレス全般に及ぶ血圧反応性とは無関係であることが報告されている。したがって、白衣効果の機序としては医療環境の認識過程で生じる不安(anxiety)、過剰警告反応(hyperactive alerting response)および条件付き反応(conditioned response)等の精神心理学的要因が考えられる<sup>23)</sup>。しかし、これまでの報告では、白衣高血圧と不安やうつ状態などの情動的因子との関連は認められていない。

最近、実験室内において白衣効果の生理学的研究が発表されている。Lantelmeらは白衣効果の血圧・心拍数の反応性を、暗算負荷(精神的ストレス負荷)および起立負荷(身体的ストレス負

荷)と比較している<sup>24)</sup>。高血圧患者において、これらの3つの負荷はいずれも血圧レベルを上昇させたが、心拍数の反応に違いが現れている。すなわち、暗算および起立負荷では、心拍数が10/分以上増加したが、白衣効果に心拍数の変化はみられなかった。暗算負荷では血圧変動性(特に交感神経活性に相当する低周波成分)が増加したが、心拍変動性は低下した。一方、白衣効果では血圧変動性は同様の反応を示したが、心拍変動性も増加しており、白衣効果がおもに交感神経系を介する血管収縮反応であることを示唆している。

一方、Grassiらは白衣効果の筋・皮膚交感神経活性を直接記録している<sup>25)</sup>。彼らの観察した白衣効果は血圧のみならず心拍数の増加を伴っている。白衣効果は、筋交感神経活性の著明な抑制と皮膚交感神経活性の亢進を伴っていた。これらの変化は、皮膚の血管収縮と骨格筋の血管拡張を表しているが、同様の変化は急性精神的ストレス時にみられる反応に類似している。この皮膚の血管収縮自体は血圧上昇を引き起こさないことから、白衣効果にみられる血圧の上昇はおもに心拍出量の増加によると考えられる。

Somaらは正常血圧者、白衣高血圧患者および持続性高血圧患者を対象として、心拍出量と末梢血管抵抗の非侵襲的記録の検討を行っている<sup>26)</sup>。3グループともに心拍数と心係数に差はなく、白衣高血圧および持続性高血圧患者はいずれも末梢血管抵抗が増加していた。しかし、白衣高血圧患者のうち、心エコー検査の間に心拍数と心拍出量が正常血圧者より高値を示す昇圧反応がみられるサブグループが存在した。

以上の結果を考えると、白衣効果の昇圧反応の機序には2通り考えられる。一つは頰脈と心拍出量の増加を特徴とする機序と、もう一つは心拍数はほとんど変化することなく血管収縮が増加する機序である。精神生理学領域では、前者が防御反応の際に起きる反応で、後者が警戒反応で起きる反応であることが知られている。

#### (4) 臓器障害

白衣高血圧は持続性高血圧と比較した場合、臓器障害が軽度で、その予後は良好であることに

関してはほぼコンセンサスが得られている。しかし、正常血圧者と比較した場合、同等に良好であるかに関しては、現在、意見が分かれている<sup>27)</sup>。最近では、白衣高血圧は持続性高血圧よりも危険性は低いが、必ずしも正常血圧と同程度に危険性が低いことを意味するものではないとの報告も多い<sup>28~30)</sup>。これらの報告の違いの大きな理由は、白衣高血圧の定義が報告者によって大きく異なることである。ABPMではなく自己測定で得られた家庭血圧により定義している報告もある。診察室以外での血圧レベルに平均24時間血圧レベルを用いている報告もあれば、平均昼間血圧レベルを用いている報告もある。最も重要な要因は、白衣高血圧の定義に用いる診察室以外での血圧レベルの、正常値のカットオフ値の違いである。

これまでに白衣高血圧患者の左室肥大を正常血圧者と比較した多くの報告が発表されているが、正常血圧群に比較して白衣高血圧群では左室肥大が進行していると結論づけている報告の大半では、白衣高血圧の自由行動下血圧レベルも高値である。自由行動下血圧レベルが白衣高血圧群と正常血圧群で差がなく、白衣高血圧群で臓器障害が進行しているという報告は、これまでPalatiniらの報告があるにすぎない<sup>30)</sup>。すなわち、白衣高血圧が良いか悪いかは、それを定義する診察室以外での血圧レベルの正常値を、どのレベルに設定するかにより決まる。

頸動脈エコー検査を用いた報告<sup>31)</sup>でも、白衣高血圧の内膜・中膜肥厚の程度および動脈硬化性プラークの頻度は、持続性高血圧よりも低く、正常血圧と変わらないことが報告されている。一方、Zakopoulosらは白衣高血圧で内膜・中膜肥厚が、正常血圧に比較し高度であることを報告している<sup>32)</sup>。しかし、彼らの白衣高血圧群は正常血圧群に比べ肥満度および血中総コレステロール値が高かった<sup>33)</sup>。

共著者のShimadaらは高齢者を対象に頭部MRI検査を行い、白衣高血圧群の無症候性脳梗塞および高度の深部白質病変は正常血圧群と差がなく、持続性高血圧群に比較して軽度であるこ

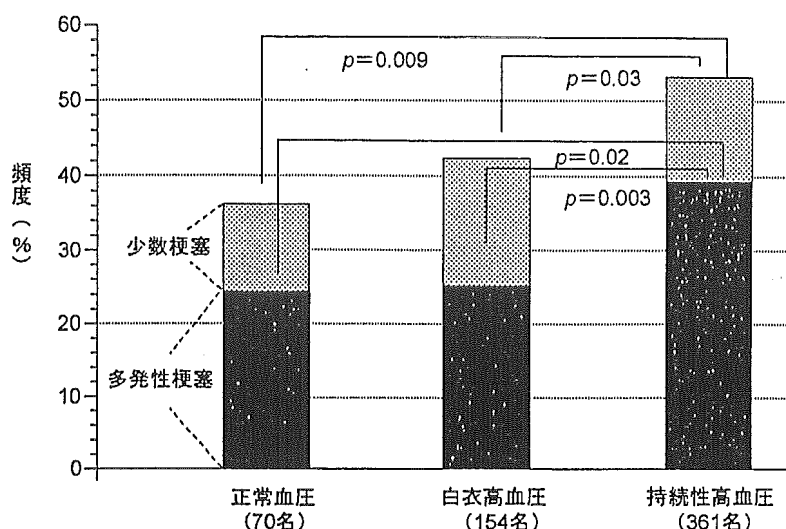


図2 日本人高齢高血圧患者の無症候性脳梗塞の頻度 (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1)

とを最初に報告した<sup>34)</sup>。自治医科大学ABPM研究(Wave 1)で登録した高齢高血圧患者のベースライン時データの成績においても、白衣高血圧群(24時間血圧130/80 mmHg未満)では持続性高血圧群(24時間血圧130/80 mmHg以上)に比較し、頭部MRI(T1強調画像とT2強調画像)で評価した無症候性脳梗塞や深部白質病変は軽度で(図2)<sup>17)</sup>、微量アルブミン排泄量も軽度であった<sup>35)</sup>。高齢高血圧患者の凝固亢進状態や内皮細胞障害は無症候性高血圧臓器障害と関連しているが<sup>36)</sup>、白衣高血圧群では持続性高血圧群に比較し、その程度は軽度であった<sup>37)</sup>。

#### (5) 予 後

これまでに前向きコホート研究が発表されているが、白衣高血圧と持続性高血圧を比較したいずれの報告においても、白衣高血圧の予後は持続性高血圧より良好であった<sup>12,15,17)</sup>。

われわれの自治医科大学ABPM研究では、診察室血圧が140/90 mmHg以上の高齢高血圧患者811名と正常血圧者147名を平均42.5ヵ月追跡した。高齢高血圧患者を白衣高血圧と持続性高血圧に、24時間血圧レベル130/80 mmHgの厳密なカットオフ値で分けた。持続性高血圧と比較した場合、白衣高血圧の脳卒中発症率は約1/4であった(図3)<sup>17)</sup>。また、脳卒中のみならず、原因不明の突然死を含む心臓イベントのリスクも同

様に、白衣高血圧患者で低かった。本研究の白衣高血圧の心血管リスクは正常血圧者と同程度であったが、この正常血圧者は医療機関で登録したことより、地域一般住民の正常血圧者に比較して、すでに何らかの心血管リスクが高かった可能性も残る。

特に白衣高血圧の予後はその時点の臓器障害の程度により大きく左右される。自治医科大学ABPM研究でベースライン時に無症候性脳梗塞を有する白衣高血圧患者では、有さない群に比較して有意に脳卒中リスクが高く、そのリスクは、無症候性脳梗塞を有さない持続性高血圧患者と同程度であった(図4)<sup>17)</sup>。

#### (6) 「代謝性白衣高血圧: metabolic white-coat hypertension」概念

白衣高血圧が、24時間平均血圧レベルが正常血圧であるにもかかわらず臓器障害を進行させる機序として、血圧変動性の増大と白衣高血圧に血圧以外の心血管リスク因子が集積している可能性が考えられる。

白衣高血圧で、医療環境というストレスによりもたらされる血圧の一過性上昇の増大が、その他の精神・身体的ストレスによる血圧反応性と関連があるかについては否定的な報告が多い。また、白衣高血圧患者での自由行動下の昼間覚醒時の血圧変動は、通常、増大していないという報告



が多い。したがって、白衣高血圧でみられる血圧上昇は、医療環境下に特異的で、その他のストレスによる血圧反応全般には一般化できないといえる。

われわれは、白衣高血圧のなかにインスリン抵抗性を有し、他の心血管リスク因子が集積しているサブグループがあることを指摘している。すなわち、白衣高血圧のなかにインスリン抵抗性症候群と関連する病態「代謝性白衣高血圧:meta-

bolic white-coat hypertension」があり、当初、Pickering が提唱した純粋な「白衣高血圧」と合わせて「白衣高血圧症候群」として考えている(図5)<sup>38)</sup>。この代謝性白衣高血圧では、インスリン抵抗性を背景に交感神経亢進を伴い、白衣効果でみられる医療環境下の昇圧が、日常生活下の一般の精神・身体的ストレスにおいても血圧昇圧を亢進させ、血圧変動性を増大させることにより心血管リスクにつながる可能性がある。

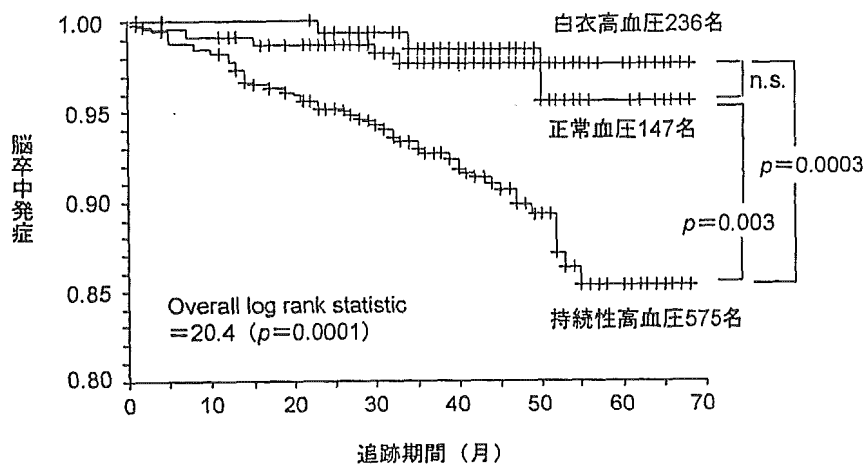


図3 日本人高血圧患者の脳卒中予後 (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 17)

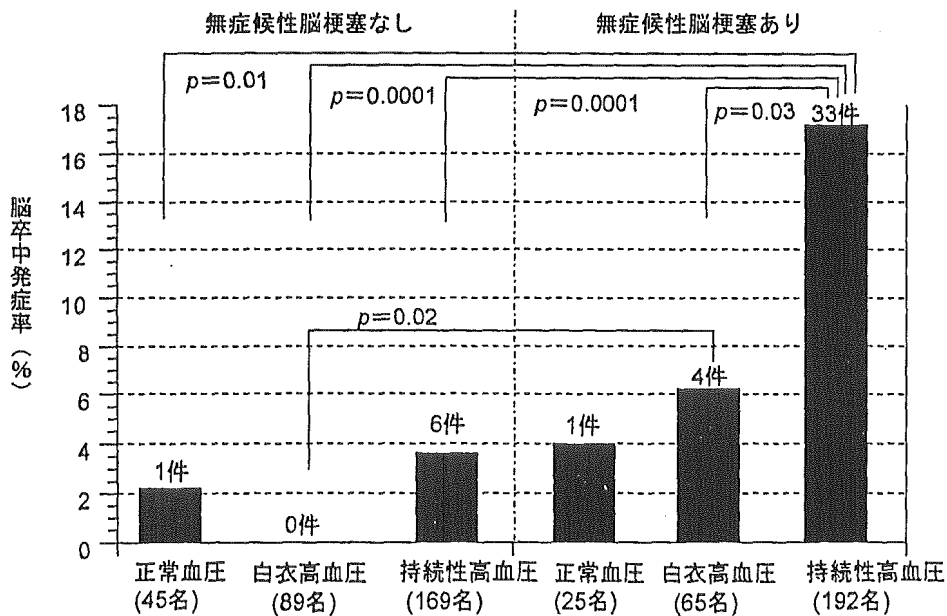


図4 日本人高血圧患者の無症候性脳梗塞と脳卒中予後 (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 17)

自治医科大学 ABPM 研究 (Wave 1) の対象集団とは異なる, 共同研究者 Eguchi らが登録した高血圧患者集団においても, 糖尿病を合併した白衣高血圧患者では, 糖尿病合併のない持続性高血圧患者と同程度に無症候性脳梗塞が進行していた (図 6)<sup>39)</sup>。この糖尿病患者でみられる白衣高血圧は, 「代謝性白衣高血圧」の概念に包括され, 心血管リスクになる「悪い白衣高血圧」であると考えられる。本研究成績では糖尿病を合併している高血圧患者では最も無症候性脳梗塞が進行しており, 日本人高血圧患者においても糖尿病が大きな脳血管障害のリスクになることを伺わせる。心エコーにて高血圧性心疾患を評価した成績では, 糖尿病の影響は左室相対的壁肥厚の増大と関連していた。糖尿病を合併している白衣高血圧患者では左室相対的壁肥厚が進行しており, 求心性リモデリングを有する傾向にあった (図 7)<sup>40)</sup>。ラットを用いた実験では, 糖尿病ラットでは左室壁厚が大きく, 高血圧ラットでは心筋細胞の肥大がみられ, 糖尿病+高血圧のラットでは壁厚の増加と心筋細胞肥大の両者が観察された<sup>41)</sup>。その機序として, 糖尿病の壁厚増加は結合組織の沈着により起こり, 高血圧は心筋細胞の肥大に寄与する。糖尿病+高血圧ラットでは, 心筋細胞の肥大は心内膜下に限られていたが, 結合組

織の沈着は著明であったことから, われわれの成績でも糖尿病により左室内径の増大が制限され, 求心性リモデリングが進行した可能性がある。

こういったインスリン抵抗性症候群や糖尿病を合併した高血圧患者で増加している心血管リスクに, 血液凝固線溶異常が関与している可能性がある。動脈血栓症の発症には凝固系と線溶系のバランスが重要であり, 動脈血栓症の凝固初期反応としては血液凝固第VII因子の活性化が起こる<sup>42)</sup>。糖尿病患者ではこの活性型第VII因子が増加しており, 血液線溶能低下にかかわる組織プラ

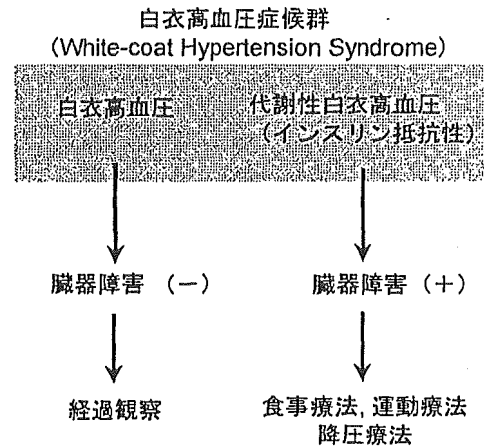


図 5 白衣高血圧症候群と白衣高血圧 (文献 38 を一部改変)

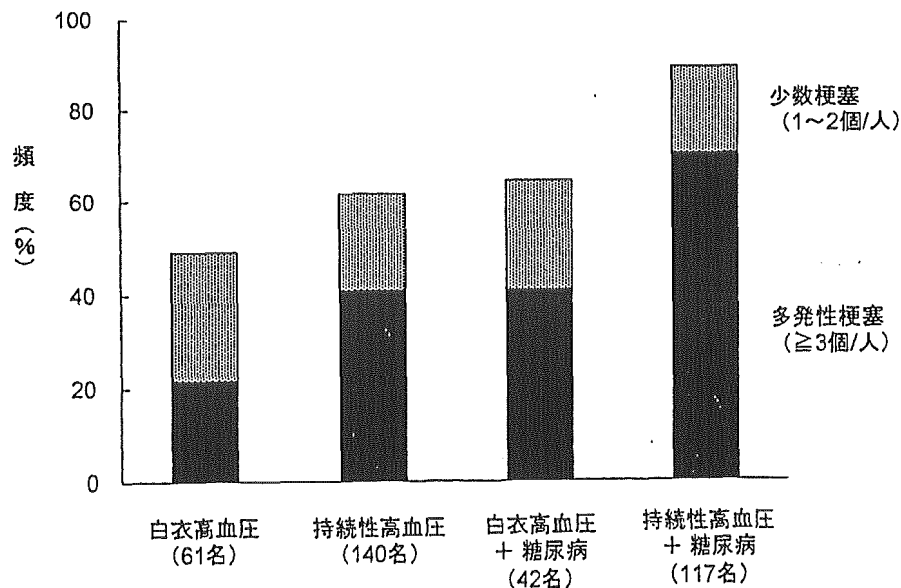


図 6 糖尿病を合併した白衣高血圧の無症候性脳梗塞 (文献 39)

スミノゲンアクチベーター-1 (PAI-1)が増加している<sup>43,44</sup>。われわれが実施している地域一般住民を対象とした自治医科大学コホート研究においても、第VII因子活性は高インスリン血症と関連していることから、凝固第VII因子活性の亢進は代謝症候群の1構成因子であると考えられる<sup>45</sup>。また、PAI-1レベルの増加は生体内の線溶活性の指標であるプラスミン・α2プラスミンインヒビター複合体と負の相関を示すことから、実際に生体内の線溶低下に働いてい

ることが示唆される<sup>46</sup>。また、経口ブドウ糖負荷試験を行い糖尿病を除外した日本人高血圧患者においても、高インスリン血症は血中PAI-1レベルと正相関を示し、無症候性脳血管障害の進行例で増加していた(表1)<sup>47</sup>。

したがって、近年、白衣高血圧が悪い病態であることを示した報告の対象者のなかには、この代謝症候群の特徴を有する者が多く含まれている可能性がある。

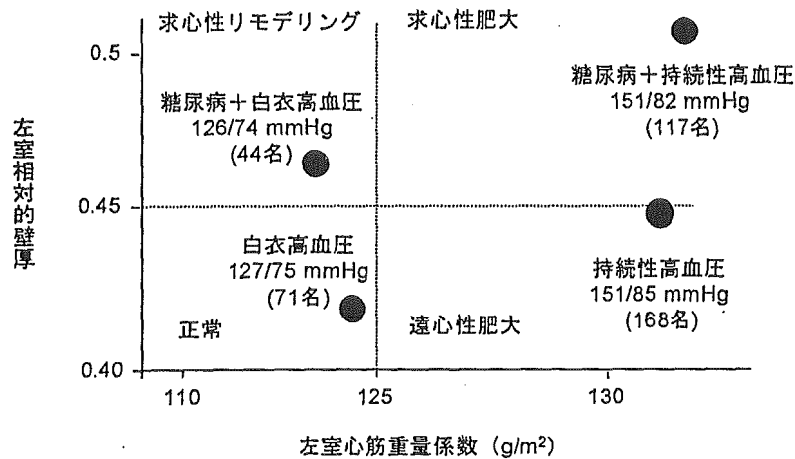


図7 24時間血圧レベルと糖尿病の有無でわけた左室リモデリングパターン (文献40)

表1 高血圧患者の早朝の血中凝固線溶因子レベル (文献47)

	無症候性脳梗塞		
	なし 43名	少数(1~2個/人) 32名	多発性(≥3個/人) 48名
年齢(歳)	66 ± 6.0	69 ± 7.6	71 ± 8.0 **
男性(%)	28	25	35
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 ± 3.6	24.5 ± 4.3	24.3 ± 3.3
診察室血圧 (mmHg)	167/97	169/97	172/98
総コレステロール (mmol/L)	5.5 ± 0.6	5.1 ± 0.8	5.3 ± 1.0
インスリン (75gOGTT AUC) (pmol/L/min)	159 (108 ~ 237)	153 (84 ~ 276)	207 (126 ~ 345) *
Prothrombin F1 + 2 (nmol/L)	1.3 (0.8 ~ 2.2)	1.5 (1.0 ~ 2.1)	1.7 (1.1 ~ 2.7) *
Von Willebrand factor (%)	138 (108 ~ 177)	157 (122 ~ 203)	180 (144 ~ 225) **
PAI-1 (μg/L)	39 (21 ~ 72)	42 (24 ~ 73)	64 (33 ~ 124) *

平均値 (SD 範囲), \*: p < 0.05, \*\*: p < 0.001

#### (7) 白衣高血圧の治療

通常、純粋な白衣高血圧は、降圧薬投与を必要とせず、基本的に診察室血圧に加えて診察室以外での血圧の両者の経過観察だけでよい。経過観察を要する理由として、一つにはABPMによる24時間血圧も多くの要因の影響を受けることから、検査日の血圧レベルが低めに出て、実際は持続性高血圧であるのに、白衣高血圧に分類されている可能性があげられる。また、白衣高血圧は持続性高血圧に移行するリスクが高いことが指摘されている<sup>48)</sup>。特にストレス時において、白衣高血圧が持続性高血圧に移行し、治療を要する場合がある<sup>49,50)</sup>。しかし、ストレスが消失した場合、再び白衣高血圧に戻ることから<sup>50,51)</sup>、治療の開始と中止にあたっては、十分な経過観察が必要と考える。

白衣高血圧に降圧薬を投与した場合、診察時血圧はいくぶん減少するが、イベント抑制効果も少ないことから、医療経済上から考えても利点は少ない<sup>52)</sup>。通常、 $\beta$ 遮断薬、カルシウム (Ca) 拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬などの降圧薬では、すでに低い自由行動下血圧は下降せず、また、利尿薬あるいはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (R-A-A) 系抑制薬では、すでに低い自由行動下血圧もさらに下降させる場合があることが指摘されている<sup>53)</sup>。

ただし、高血圧患者に薬物療法を開始する必要の有無についての判断にあたっては、血圧以外の心血管リスクも考慮する必要がある。すなわち、心血管疾患、臓器障害または糖尿病などの強力な心血管リスク因子を合併するかについても重要である。白衣高血圧においても、自由行動下血圧レベルの比較的高いグループや、心血管系疾患、臓器障害または糖尿病などの代謝性白衣高血圧などのハイリスクグループでは、降圧療法を開始してもよいと考える。

白衣高血圧は高血圧臨床において極めて大きなインパクトをもつ病態であり、現在、その定義および対策の標準化に向け、エビデンスが集積されつつある。今後、本病態の認識とその対策が高血圧ガイドラインに加えられることが望まれる。

#### 4) 仮面高血圧

近年、診察室血圧が正常血圧でも自由行動下血圧が高い状態があることが知られ、Pickeringらは仮面高血圧「masked hypertension」と名付けた(図1)<sup>54)</sup>。その臓器障害と心血管イベントのリスクは白衣高血圧と比較して有意に高く、持続性高血圧患者と同程度である。したがって、この高血圧は自由行動下高血圧 (isolated ambulatory hypertension) や逆白衣高血圧 (reversed white-coat hypertension) とも呼ばれている。このことは、診察室血圧に比較して、ABPMの自由行動下血圧や家庭血圧がより心血管リスクを正確に評価できるということを示しているに他ならない。仮面高血圧の頻度は診察室血圧で正常血圧を示す患者の約10~20%といわれている。

治療中の患者では、服用した薬の効果が不十分で血圧が高いにもかかわらず、受診が服薬直後の降圧効果が発揮されている時間帯の場合には仮面高血圧を検出できないこともあるため、注意が必要である。

##### (1) 臓器障害と予後

これまでの臨床研究では、仮面高血圧は代謝異常を伴いやすく、左室リモデリングが進行していることが指摘されていたが<sup>55,56)</sup>、最近、地域在住の高齢者男性を対象としたスウェーデンの追跡研究により仮面高血圧の予後が報告されている<sup>57)</sup>。

本研究は70歳時に未治療でABPMを施行した男性578名を対象に、8.4年間予後を追跡している。仮面高血圧82名(診察室血圧<140/90 mmHgかつABPM覚醒時血圧>135/85 mmHg)、持続性高血圧308名(診察室血圧>140/90 mmHgかつABPM覚醒時血圧>135/85 mmHg)の予後を正常血圧者188名と比較した。ベースライン時には、正常血圧者に比較して、仮面高血圧患者と持続性高血圧患者はともにbody mass indexと腹囲とウエスト・ヒップ比が大きく、腹部肥満をきたしていた。また、糖尿病の頻度は持続性高血圧群でのみ高く、仮面高血圧群では高くなかった。しかし、空腹時血糖および経口ブドウ糖負荷2時間後血糖は正常血圧群と比較して、仮面高血圧群で