

高値を示していたことから、糖尿病までには至っていないものの耐糖能障害を伴っているものと考えられた。また、心エコーで評価した左室リモデリングも、左室肥大を示す左室心筋重量係数は正常血圧者と有意差はなかったが、相対的壁肥厚は持続性高血圧患者と同程度に進行していた。相対的壁肥厚の増加で表される求心性リモデリングは求心性左室肥大に先行することが知られていることから、仮面高血圧患者では早期の高血圧性左室リモデリングが進行している状態にあることが示唆される。さらに、正常血圧に比較した心血管リスク因子補正後の心血管イベント発生ハザード比は、仮面高血圧で2.77 (95%信頼区間 1.15 ~ 6.68) と、持続性高血圧の2.94 (95%

信頼区間 1.49 ~ 5.82) と同程度であった。

## (2) 対策

仮面高血圧のリスクは高血圧患者と同程度に高いが、通常、医療機関を受診していない。したがって、今後、家庭血圧の普及に加えて、仮面高血圧のリスクを一般住民に教育(啓発)していくことが大切であろう。一方、医療機関においては、他の心血管リスク因子、特に代謝性症候群に関連する因子を有するハイリスク群では、ABPMにより仮面高血圧でないかをチェックしておく必要がある。仮面高血圧の治療は、通常の持続性高血圧患者と同様の長時間作用型を用いた降圧療法が必要である。

## 3. 血圧変動性

血圧変動には瞬時に変動する短期的変動、日内変動、季節変動などさまざまな変動があるが、血圧の変動性が血圧レベルとは独立して心血管リスクになるかについては、まだ臨床的には十分に証明されていない。現在の高血圧ガイドラインでは心血管リスク因子・臓器障害の合併、ならびに血圧レベルといった2つの基軸により、個々の患者のリスクの層別化がなされているが、われわれは血圧変動性の重要性を証明し、高血圧診療の第3の基軸として確立したいと考えている<sup>58)</sup>。

心肥大や血管肥厚は平均血圧レベルが一定でも、血圧変動のより大きいものでより早く進行することが圧受容体を障害したラットの実験モデル (sinoaortic denervation [SAD] model) においても明らかにされている<sup>59,60)</sup>。このモデルにおいては、平均血圧は影響を与えることなく血圧変動性を著明に増大させることができる。このモデルでは大動脈壁肥厚と左室肥大が引き起こされた。また、高コレステロール食と内皮障害により大動脈プラークの形成が促進されている<sup>61)</sup>。さらに、Etoらはこのモデルの内皮障害機序を検討している<sup>62)</sup>。彼らの作成したSADラットモデルでは、Sham手術を行ったコントロールラットと比較して、平均血圧レベルには差がなかった

が、血圧変動性は約3倍程度にまで増強した。SADラットではアセチルコリン刺激による内皮依存性血管拡張が障害されており、その大動脈リングからの一酸化窒素 (NO) の産生も低下していることを確認している。さらに、SADラットではバルーン傷害後の頸動脈の新生内膜肥厚は約50%増強しており、その新生内膜内には細胞増殖能が増加していることを示す増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen) 陽性細胞が増加していた。以上は、動物モデルにおいても血圧変動性の増加自体が内皮障害を引き起こし、動脈硬化を進展させるリスクになることを明確に示している。

血圧変動性の増大は血圧変動調節障害によると考えられる。血圧変動調節障害は前述の機序に加え、圧受容体反射など循環器系調節機構の障害を基盤に、以下に述べる多くの臨床病態と関連している。したがって、われわれは血圧変動調節障害は心血管臓器障害の結果であり、かつその促進因子であると考えており、さらに、心血管疾患イベントのトリガーとなる重要な心血管リスク因子であることはほぼ間違いない。

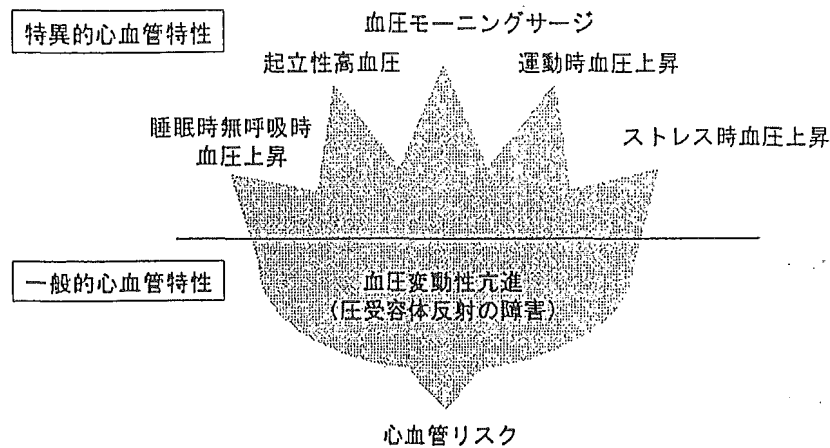


図8 高血圧患者における心血管リスクにつながる血圧変動の表現型 (文献58)

### 1) 自由行動下血圧の変動性

高血圧血圧診療において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ことから、次の段階として、今後、証明すべきことは24時間にわたり変動する血圧のなかで、特に心血管リスクに直結した時間帯の血圧があるかという点と、血圧変動性が24時間血圧レベルとは独立した心血管リスクになるかどうかという点である。また、これらを抑制することにより、24時間血圧レベルと独立した心血管イベント抑制効果が得られるかどうかを検討する必要がある。

ヒトにおいてABPMを用いた自由行動下の血圧変動性は、standard deviation (SD) で評価されることが多い。自由行動下血圧の変動性は、横断研究において、無症候性脳血管病変(深部白質病変)<sup>63)</sup>や脳萎縮<sup>64)</sup>など認知機能低下や痴呆の前病変、心エコーで評価した左室肥大<sup>65)</sup>や頸動脈硬化<sup>66)</sup>と関連しており、追跡研究においても、その変動性増加が高血圧性臓器障害の進行や心血管予後不良と有意に関連していることが示されている<sup>67~69)</sup>。高血圧患者を対象とした7.4年間の追跡研究において、ペースライン時の24時間血圧SDは高血圧性臓器障害の進行と関連していた<sup>67)</sup>。また、3.3年間の頸動脈硬化の経年変化をエコーで評価した研究では、ABPMで評価した昼間血圧SDが総頸動脈の内膜・中膜壁肥厚の進展リスクになっていた<sup>68)</sup>。

しかし、この24時間血圧SDと心血管リスク

との関連が、24時間血圧レベルと独立しているかどうか重要である。この点に関しては、独立しているとの報告もあれば<sup>64~67,70)</sup>、ないとの報告もある<sup>63,69)</sup>。この理由として、24時間血圧変動という大まかな捉え方では、日内変動、体位、運動、精神心理ストレスなど多くの日常生活の刺激による血圧変動情報<sup>71,72)</sup>が複合されており、リスクとの関連が明確に現れなかった可能性があることがあげられる<sup>58)</sup>。

われわれは、高血圧患者のリスクの層別に役立つ血圧変動性の臨床的特異的成分を探索し、それを再現性をもって評価できるモニタリング装置の開発を試みている。図8にわれわれが心血管リスクになると考えている血圧変動性の亢進した病態を示す<sup>58)</sup>。

### 2) 心血管イベントと血圧の日内変動

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いる<sup>73,74)</sup>。心筋梗塞および狭心症等の冠動脈疾患、心室細動ならびにくも膜下出血、脳出血および脳梗塞などの脳血管障害の発症はすべて早朝から午前中に多発し、夜間に減少する血圧と同様の日内変動パターンを示す(図9)。自由行動下血圧、脈拍および心拍出量も同様の日内変動を示す。すなわち、早朝に上昇し、昼間覚醒時にはそのレベルが維持され、睡眠とともに低下し、午前2~4時頃を最低とする日内変動を示す(図9)。自律神経活動としては夜

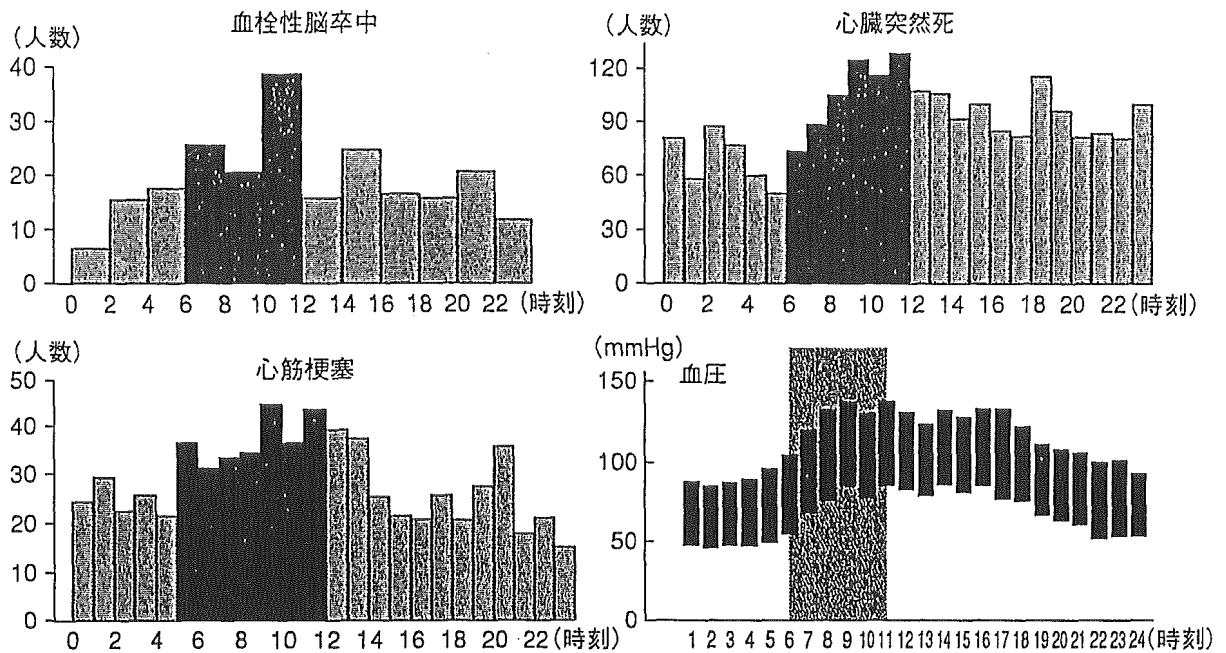


図9 心血管イベントの発症時間 (文献73を改変)

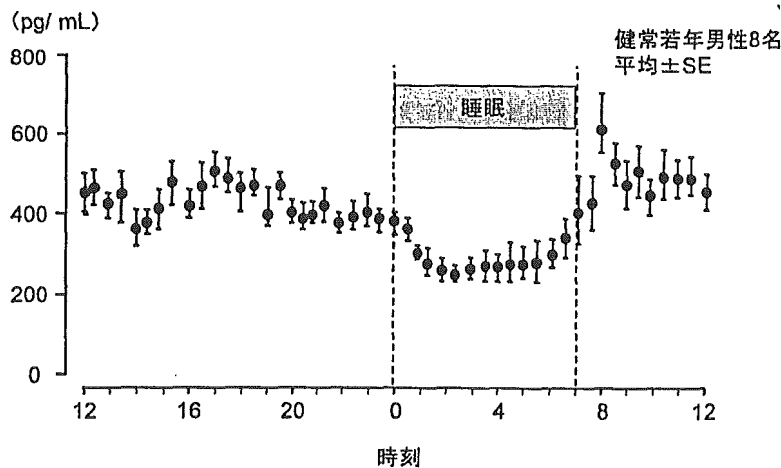


図10 血中ノルアドレナリンの日内変動 (文献75)

間に低下した交感神経活動レベルが早朝には上昇し、サージを示す(図10)<sup>75)</sup>。R-A-A系も交換神経活動と密接に関連しており、夜間には最も低下し、早朝のレム睡眠時から午前中にかけて活性化される(図11)<sup>76)</sup>。これらの血行動態、神経内分泌因子の日内変動ならびにその変動異常が心血管系のリスクに影響を与える可能性が指摘されている。

健康人の血圧日内変動は、内因性血圧日内リズムではなく、体位と身体活動度(睡眠・覚醒)等の外的要因により大半が規定される(図12)<sup>77)</sup>。

一方、高齢者や高血圧患者においては24時間血圧レベルに加えて、血圧日内変動も臨床的意義をもち、高血圧の病態・成因や高血圧臓器障害ならびに心血管予後と関連していることが明らかになってきている<sup>12,35,78~90)</sup>。

(1) 血圧日内変動異常の定義と再現性

血圧日内変動異常の重要性は国内外のガイドラインでも取り上げられているが、その定義にコンセンサスは得られていない。夜間睡眠時血圧下降度が昼間血圧の10%未満の場合を non-dipper とし、それ以上の下降がみられる場合 dipper

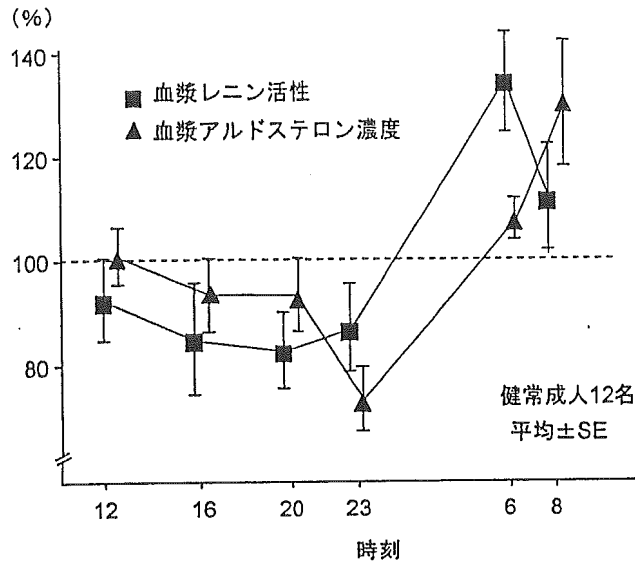


図11 レニン-アンジオテンシン-アルドステロンの日内変動 (文献76)

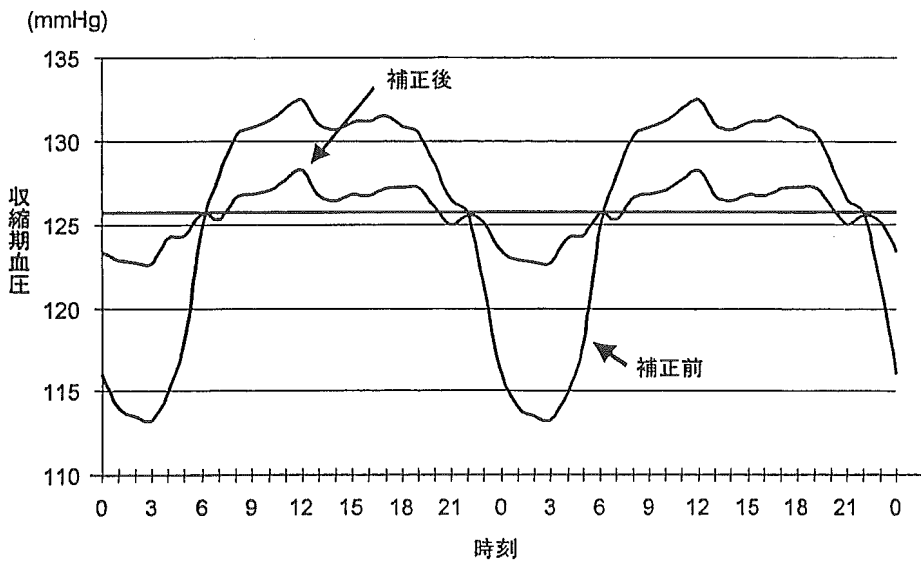


図12 健常人の血圧日内変動  
体位と身体活動度 (睡眠・覚醒) 補正後では日内変動がほぼ消失している。

とする場合が多い。われわれは dipper と non-dipper に加えて、それぞれの極端なサブタイプを、おのおの extreme-dipper および riser として定義している (図13, 表2)<sup>35,85,87,88)</sup>。本定義を用いると高齢高血圧患者では約15%が extreme-dipper で、約50%が non-dipper となる。non-dipper のなかでも、夜間血圧が上昇するタイプ riser の頻度は約10%程度である。

高齢高血圧患者の日内変動異常例の再現性は

非常に極端な例 (extreme-dipper と riser) では、比較的良好である<sup>91)</sup>。経時的に再現性を検討した研究は多くないが、中間に属する dipper と non-dipper の再現性はよくないという報告が多い。高血圧患者では、extreme-dipper や riser などの極端な血圧変動異常パターンは、血圧変動異常に関与する病態が変わらないかぎり、ある程度の再現性をもって、比較的長期にわたり保持されると考えている<sup>92)</sup>。

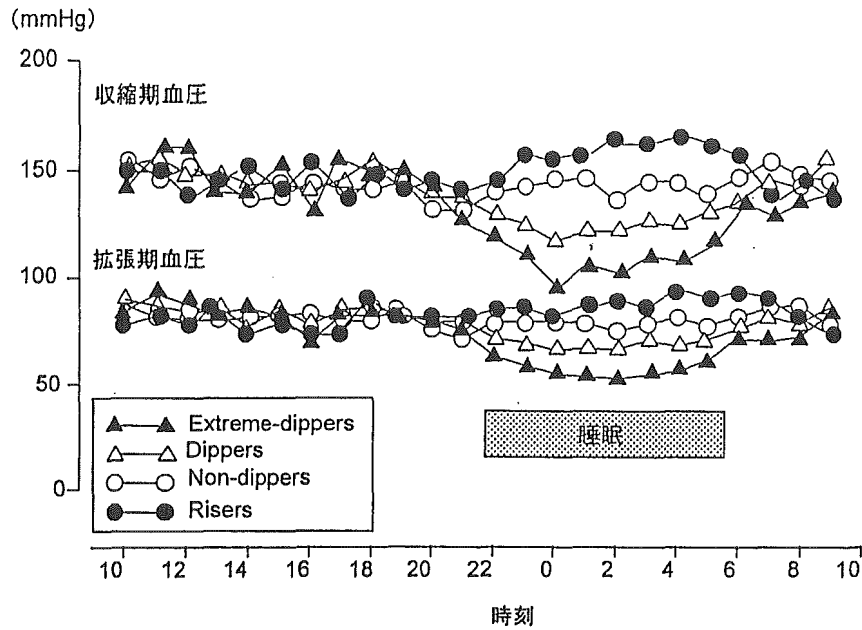


図13 夜間血圧下降サブタイプの24時間血圧レベル (文献85)

表2 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  
 夜間血圧下降度 (%) =  $100 \times (1 - \text{睡眠時血圧} / \text{覚醒時血圧})$

夜間血圧下降サブタイプの定義	夜間収縮期血圧下降度
Extreme-dipper 型	> 20%
Dipper 型	10 ~ 20%
Non-dipper 型	0 ~ 10%
Riser 型	< 0%

(2) Non-dipper / Riser

われわれ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<sup>85,87)</sup>。これまでの報告では, non-dipper や riser では dipper と比較して, 脳, 心臓, 腎臓の全標的臓器障害が進行しており, 心血管リスクが高い<sup>12,35,78 ~ 88)</sup>。

自治医科大学 ABPM 研究 (Wave 1) の成績では, riser のベースライン時の頭部 MRI 検査で評価した無症候性脳梗塞は進行しており (図14), その後の追跡期間中の症候性の脳卒中発症も4つのサブタイプのなかで最も高頻度であった (図15)<sup>85)</sup>。特に riser では他の3群に比較して致死性的脳卒中のリスクが高く (図16), 脳卒中サブタ

イプが判明した例での検討では出血性脳卒中が多かった<sup>85)</sup>。さらに, riser は脳卒中イベントのみならず, 心臓突然死を含む心臓イベントのリスクも高かった (図17)<sup>88)</sup>。地域一般住民を対象とした大迫研究においても dipper と比較した夜間血圧上昇型 riser の心血管死亡相対リスクは3.7と高値であった<sup>83)</sup>。したがって, 血圧日内変動異常のなかで最も脳・心臓・腎臓すべての臓器の心血管予後が悪いものは, この riser タイプであることは間違いない。

近年, 正常血圧者においても non-dipper では, dipper に比較して高血圧性臓器障害が進行しており, 心血管リスクが高い可能性がある指摘されている。われわれは, 地域一般住民を対象に

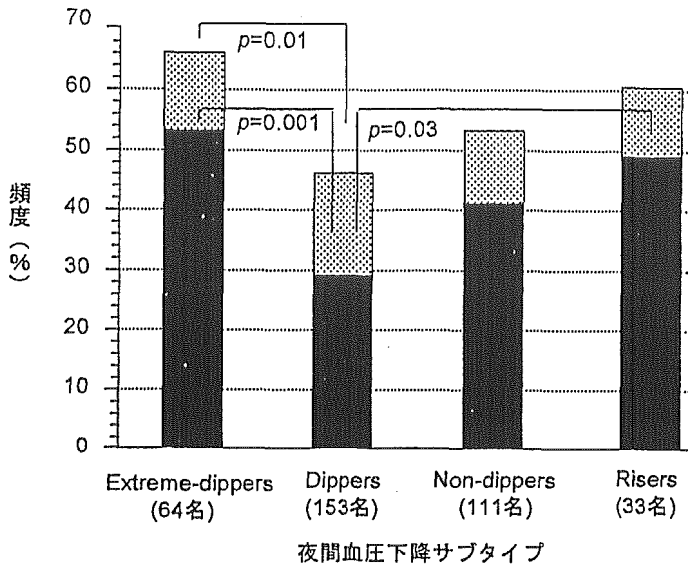


図14 高齢者持続性高血圧の夜間血圧下降サブタイプと無症候性脳梗塞(自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 85)

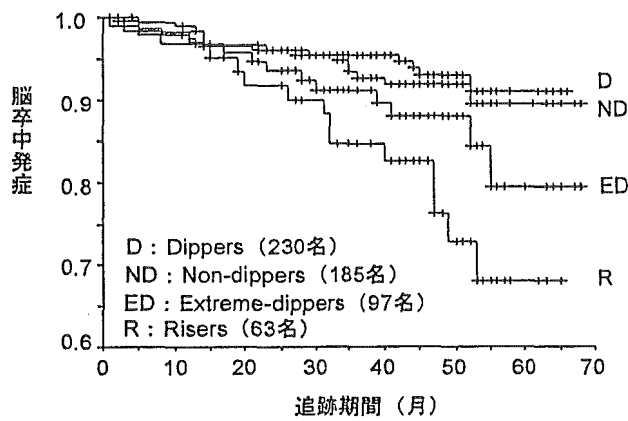


図15 夜間血圧下降サブタイプの脳卒中予後(自治医科大学 ABPM 研究 Wave1) (文献 85)

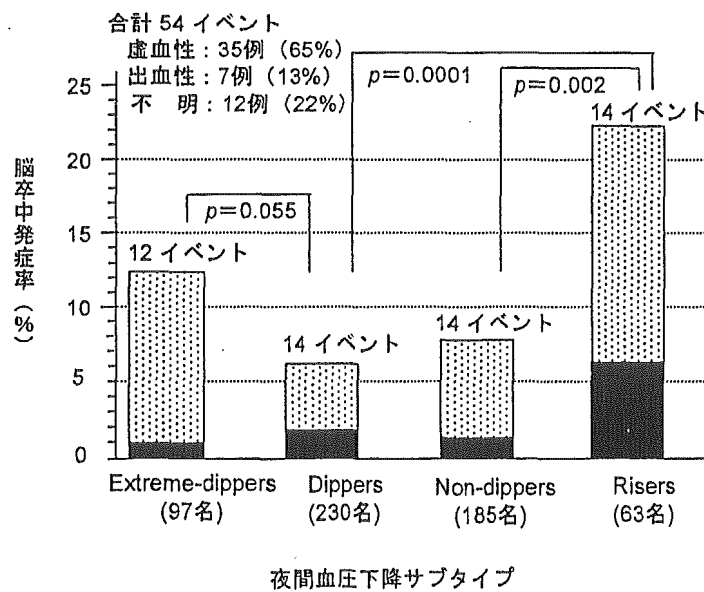


図16 夜間血圧下降サブタイプ別の脳卒中発生頻度 (文献 85)

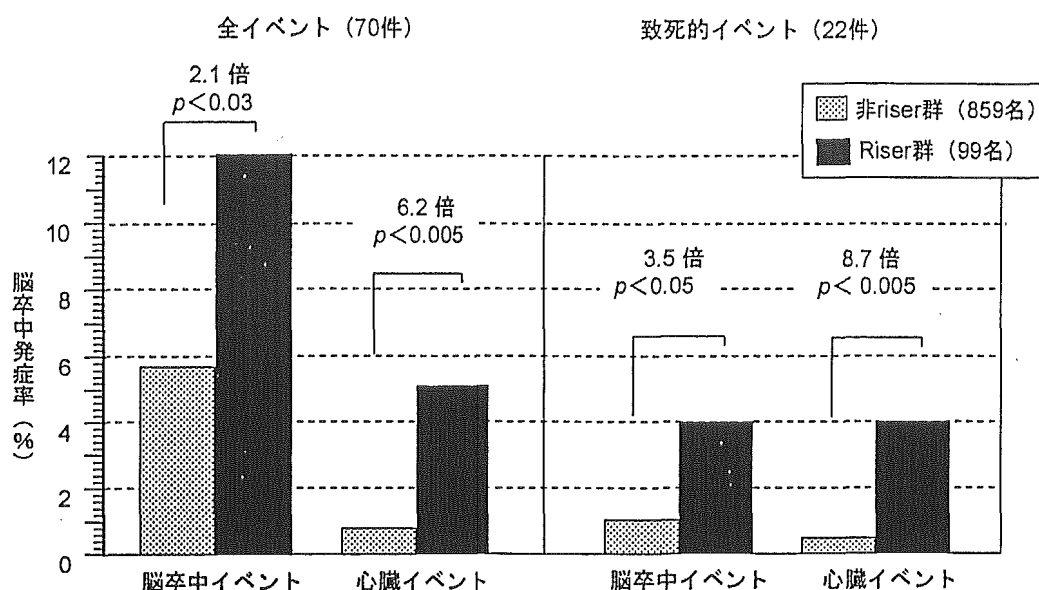


図17 夜間血圧上昇型 riser の心血管予後 (自治医科大学 ABPM 研究) (文献 88)

表3 地域一般住民における厳密な正常血圧者の non-dipper の臓器障害

	Dipper 群 (49 名)	Non-dipper 群 (25 名)	p 値
年齢 (歳)	58 ± 11	62 ± 12	n.s.
診察室収縮期血圧 (mmHg)	122 ± 14	123 ± 10	n.s.
24 時間収縮期血圧 (mmHg)	112 ± 7.1	111 ± 6.1	n.s.
左室心筋重量係数 (g/m <sup>2</sup> )	103 ± 26	118 ± 34	< 0.05
相対的壁肥厚	0.38 ± 0.07	0.43 ± 0.09	< 0.01
内膜・中膜複合体 (mm)	0.63 ± 0.15	0.67 ± 0.14	n.s.
ANP (pg/mL)	14 ± 10	36 ± 63	< 0.01
BNP (pg/mL)	16 ± 12	62 ± 153	< 0.05
微量アルブミン (mg/12 時間)	4.4 ± 2.4	6.0 ± 6.1	n.s.

ANP:心房性ナトリウム利尿ペプチド, BNP:脳性ナトリウム利尿ペプチド

ABPMを施行し, 外来血圧 140/90 mmHg 以下かつ 24 時間平均血圧 125/80 mmHg 以下の正常血圧者を厳選し, 臓器障害を評価した<sup>93)</sup>。心エコー検査により, 左室心筋重量係数と相対的壁肥厚は dipper に比較して non-dipper で有意に増加していた (表 3)。さらに, non-dipper では血中心房性ナトリウム利尿ペプチドと脳性ナトリウム利尿ペプチドも有意に高値を示した。したがって, 正常血圧者においても, non-dipper 型は高血圧性心疾患の進展リスクになる可能性がある。また, 大迫研究においても正常血圧者の non-dipper は dipper に比較して心血管死亡リスクが高いことが示されている<sup>94)</sup>。以上より, non-dip-

per/riser パターンは血圧レベルとは独立して心血管リスクに関連していると考えられるが, その機序はよくわかっていない。

riser や non-dipper の成因は多様である (表 4)<sup>87)</sup>。うっ血性心不全や腎不全等の血管内血液量の増加や, 糖尿病など自律神経障害をきたす病態, 原発性アルドステロン症やクッシング症候群などの内分泌疾患による二次性高血圧症等の病態で non-dipper や riser を生じることが多い。睡眠時無呼吸症候群は, 本態性高血圧患者でも見過ごされていることが多く, 特に non-dipper ではその頻度が高い (図 18)<sup>95)</sup>。われわれの自治医科大学 ABPM 研究 (Wave 2 Core) で睡眠時無呼

表4 夜間血圧下降異常を示す病態

Non-dipper・Riser

- 血管内血液量増加 (心不全, 腎不全等)
- 自律神経障害 (糖尿病, パーキンソン病, シャイドレージャ症候群, 心臓移植後, 起立性低血圧等)
- 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)
- 食塩感受性
- 睡眠障害 (睡眠時無呼吸症候群等)
- 代謝性症候群 (肥満)
- 抑うつ状態
- 痴呆
- 高齢者
- 黒人男性
- 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)

Extreme-dipper

- 高齢者
- 起立性高血圧
- 血圧モーニングサージ
- $\alpha$ 交感神経活動亢進?
- 脱水?
- 大血管硬化?

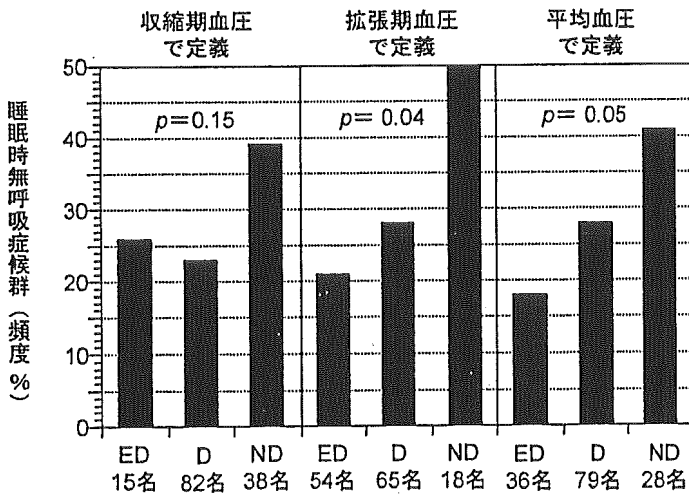


図18 血圧日内変動異常サブグループと睡眠時無呼吸症候群 (文献95)

睡眠時無呼吸症候群: 無呼吸低呼吸指数 $\geq 15$ /時間で定義

ED: extreme-dipper, D: dipper, ND: non-dipper + riser

吸症候群の頻度を検討したが, その頻度は本態性高血圧患者の約10%程度であった(図19)<sup>96</sup>。この頻度は欧米人高血圧患者<sup>97</sup>の約1/3であるが, わが国においても今後注目を集める夜間高血圧の背景病態である。睡眠時無呼吸症候群はうつ血性心不全に合併しやすく, 睡眠時発症の心血管イベントを引き起こすこともある<sup>98</sup>。

以上の明らかな疾患の合併を認めない non-dipper も多く, 加齢によりその頻度が増加する。高齢高血圧患者で non-dipper が多い原因はよく

わかっていないが, 自律神経障害がその背景にあることを示す研究が多い。ホルター心電図を用いた心拍変動解析により, 高齢者高血圧 non-dipper では, 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<sup>99</sup>。われわれの検討でも, 夜間の血圧下降度と交感神経指標である心拍低周波成分/高周波成分 (LF/HF) 比に有意の正相関がみられた (図20)<sup>100</sup>。さらに, 夜間就寝前 $\alpha$ 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



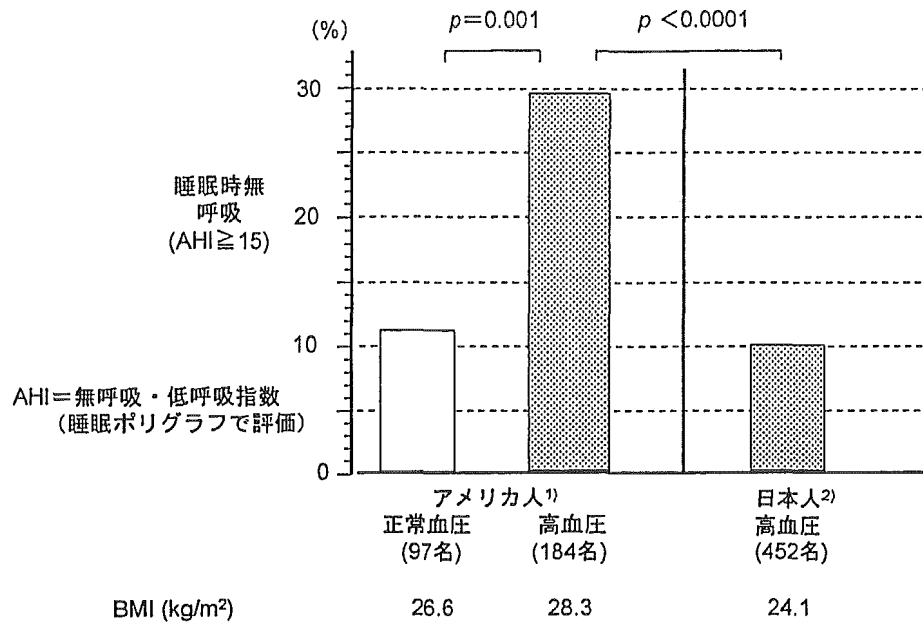


図19 日米高血圧患者の睡眠時無呼吸症候群

1) NY-Sleep Heart Health Study (Kario et al. AHA 2000)

2) 自治医科大学 ABPM 研究 Wave 2, Core 2001 ~ 2003 (Kario et al. AHA2003)

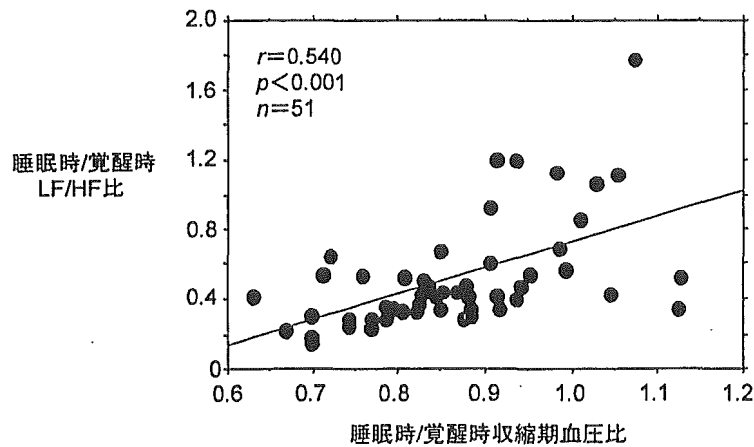


図20 高齢高血圧患者の夜間血圧下降と心臓自律神経活動

血圧の降圧度がより大きいことから、高齢者高血圧 non-dipper の機序には  $\alpha$  交感神経活性の亢進が関与していることが示唆される (図 21)<sup>101)</sup>。また、高齢者高血圧の血圧日内変動異常は起立時の血圧調節障害とも関連しており、head-up tilting テストによる検討では、riser では dipper に比較し、起立性低血圧を伴うことが多かった (図 22)<sup>102)</sup>。また、一過性脳虚血発作を生じる微小脳血管病変でも、non-dipper や riser が生じることもある<sup>103)</sup>。夜間睡眠の質の低下<sup>104)</sup>や夜間行

動による交感神経活性化<sup>105)</sup>も non-dipper の機序として考えられるが、その詳細は不明である。また、食塩感受性が non-dipper に関連していることを示す報告もある<sup>106)</sup>。食塩感受性は日本人においても心血管リスクになることが報告されており、減塩<sup>107)</sup>や利尿薬投与<sup>108)</sup>により、non-dipper 型から dipper 型への変化がみられる。

まだ十分にエビデンスは集積していないが、興味深いことに non-dipper では血圧のみならず、心血管イベント発症の日内変動も減弱してい

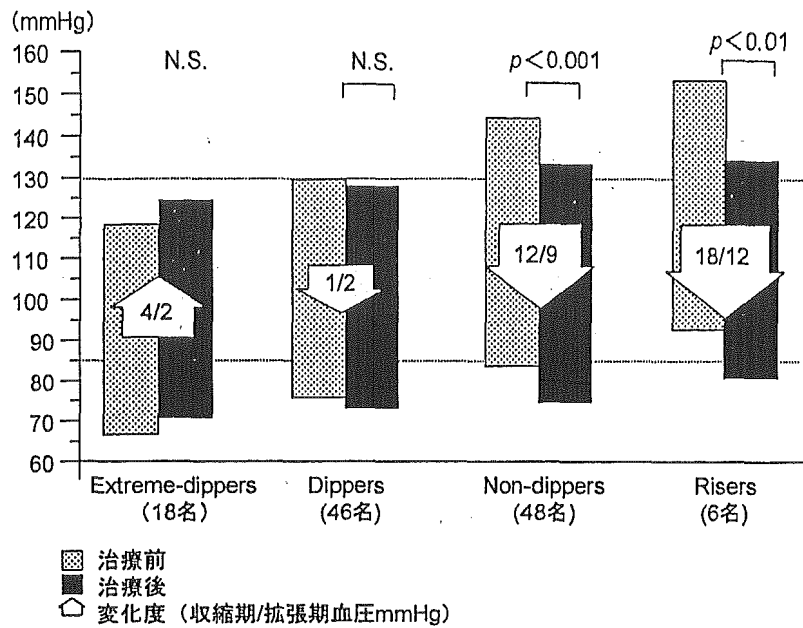


図21 ドキサゾシン就寝時投与による夜間血圧下降効果 (文献101)

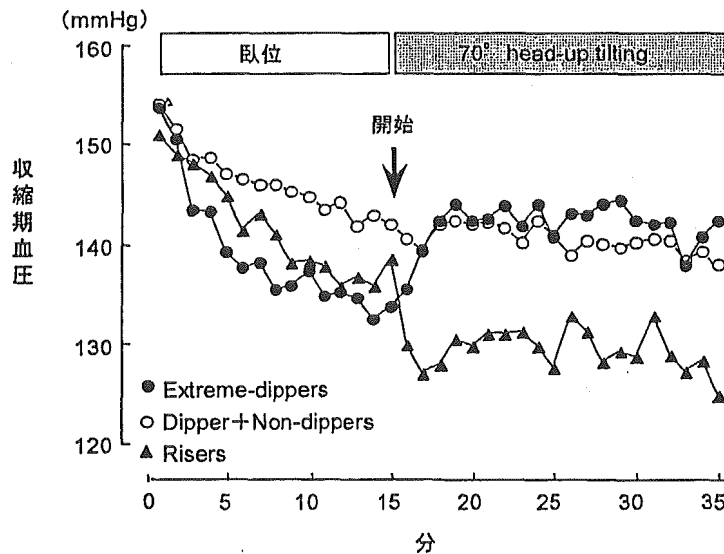


図22 高齢者高血圧における夜間血圧下降サブタイプ別の起立性血圧変動 (文献102)

る可能性がある。近年,精神心理因子のなかでも抑うつ状態が心血管リスク因子として注目されているが<sup>109~113)</sup>,抑うつ状態にある患者では夜間発症の心筋梗塞が多いことが報告されている<sup>114)</sup>。抑うつ患者の急性心筋梗塞発症時間帯は,53%が夜間発症(午後10時~午前6時)で,非抑うつ者の20%と比べて高かった。一方,抑うつ患者の急性心筋梗塞の午前中発症(午前6時~

午後2時)の頻度は20%で,非抑うつ者の48%と比べて低かった。われわれは,抑うつ状態にあるものでは,身体活動とは関連なく夜間血圧下降が生じにくいことを明らかにしている(図23)<sup>115)</sup>。また,糖尿病患者ではnon-dipper型が多いことが知られているが,心血管イベントの発症も日内変動が消失していることが報告されている(図24)<sup>116)</sup>。したがって,血圧変動パターンに異常

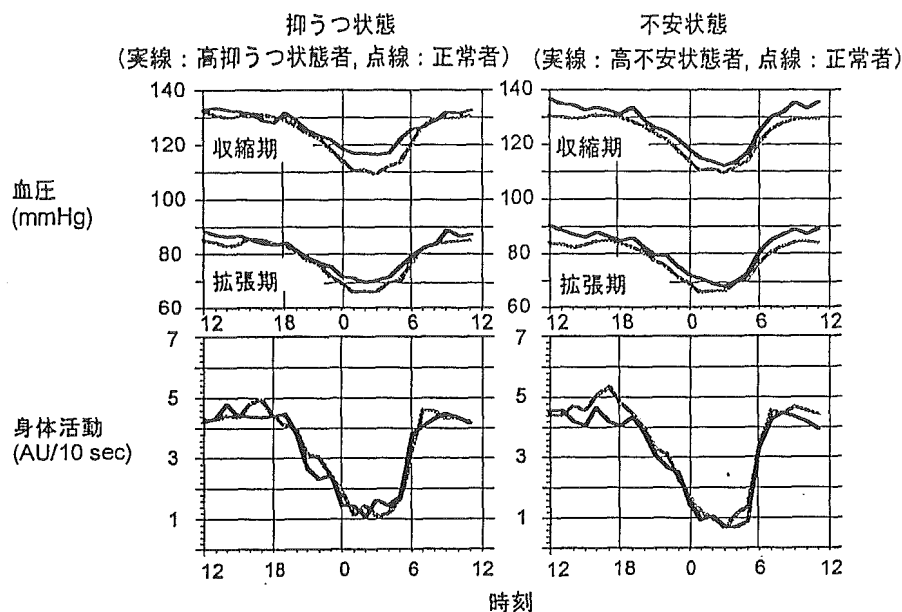


図23 抑うつ状態の夜間血圧下降 (文献115)

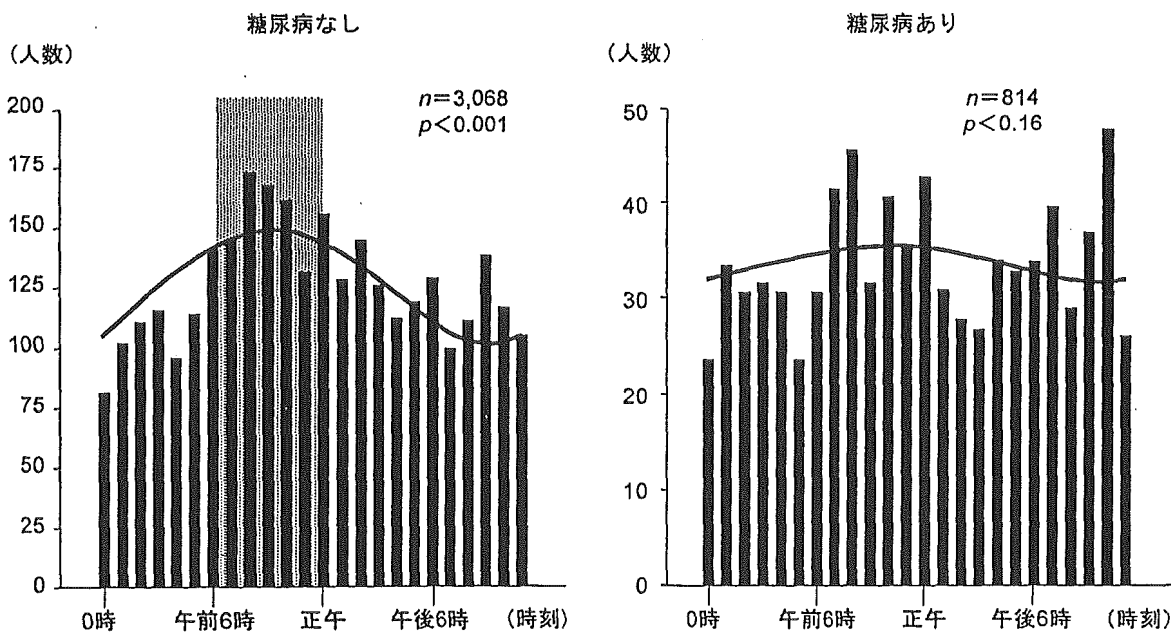


図24 糖尿病と心筋梗塞発症 (文献116)

をきたしている non-dipper では、心血管イベントの発症時間帯の日内変動も変化する可能性が高い。すなわち、心血管イベントは血圧日内変動と密接に関連していることが示唆される。

(3) Extreme-dipper

われわれは夜間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。その結果、

extreme-dipper では無症候性脳梗塞が進行していた(図14)<sup>35)</sup>。その予後を追跡しても、extreme-dipper は riser に次ぐ脳卒中リスクを示した(図15)<sup>85)</sup>。すなわち、高齢高血圧患者において夜間血圧下降度と脳卒中イベントにJカーブ現象を認めることを示す成績である(図16)。このJカーブ現象は、致命的脳卒中ではみられず、無症候性脳梗塞と非致命的脳卒中においてのみみら

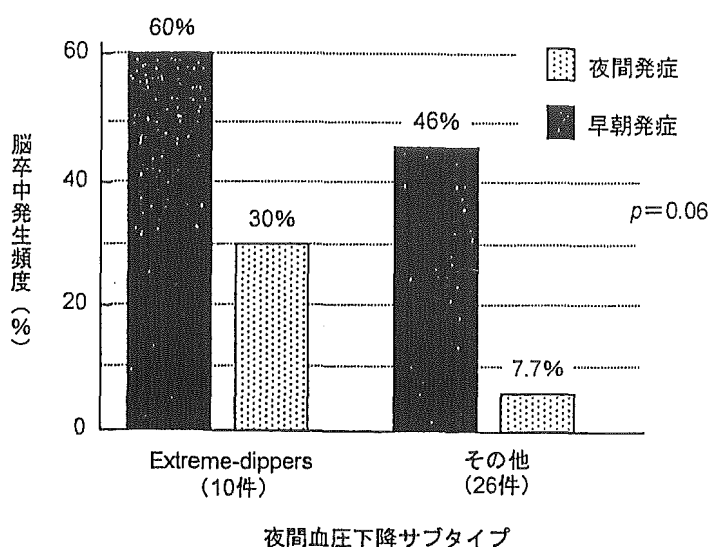


図25 高齢者持続性高血圧における夜間血圧下降サブタイプ別の脳卒中発生時間帯

れた(図16)<sup>85)</sup>。しかし, extreme-dipperは心臓イベントのリスクにはなっておらず, ベースライン時の微量アルブミン排泄量も増加していなかった。したがって, extreme-dipperの心血管リスクには, 臓器特異性があり, 心臓と腎臓のリスクにはならず, 脳血管障害, 特に比較的小さな脳梗塞のリスクになると推測される。

このextreme-dipperの脳卒中イベントの発症時間帯を検討したところ, extreme-dipperの発症時間帯は他のサブタイプに比較して夜間発症が多かった(図25)<sup>85)</sup>。しかし, この差は統計学的に有意ではなく, extreme-dipperでは早朝の発症も多かった。現時点では, extreme-dipperが夜間発症の虚血性脳卒中のリスクになるかならないかを結論づけるには, まだエビデンスが不足していると考えている。

高齢者高血圧では脳血流自動調節能が低下していることから, 高齢者高血圧 extreme-dipperの降圧療法時には注意が必要である。特に頸動脈ないしは主幹脳動脈に狭窄病変を有する高齢高血圧患者では降圧療法時に虚血性脳卒中イベントを生じる危険がある<sup>117~119)</sup>。ABPMを用いた研究では, 脳卒中の既往を有する患者のdipperでは, 降圧療法により non-dipperに比較し有意に脳卒中再発が増加したとの成績もある<sup>120)</sup>。また, 収縮期高血圧高齢患者を対象とした Systolic

Hypertension in Europe (Syst-Eur) 研究では, ABPMによる覚醒時血圧, 夜間血圧, 24時間血圧とともに, 外来診察時血圧より, 心血管イベントの発症と関連していた<sup>16)</sup>。彼らの研究では, 未治療群では血圧レベルは低ければ低いほど心血管予後がよかった。しかし, 治療群では, 夜間収縮期血圧が130 mmHg未満ではそれ以上低下しても心血管イベントの減少はみられなかった。治療群の夜間収縮期血圧110 mmHgあたりの心血管系イベント発生率は未治療群の約2倍であった。このような治療群と未治療群のイベントリスクの差は覚醒時血圧にはみられていない。われわれの成績では, 高齢者高血圧 extreme-dipperの脳卒中の発症は riser に次いで高頻度であったが, この結果は特に降圧薬治療群で顕著に表れた<sup>121)</sup>。以上を考え合わせると, 高齢高血圧患者や脳卒中既往がある夜間血圧の低いグループのなかに, 降圧療法により脳循環低下に基づく虚血性脳卒中が発症しやすい群が存在する可能性がある<sup>122)</sup>。冠動脈狭窄を有する extreme-dipperでは降圧療法により夜間心筋虚血発作が増加したとの報告もある<sup>123)</sup>。

extreme-dipperが生じるメカニズムはまったくわかっていない。extreme-dipperでは収縮期高血圧の頻度が多く, 昼間覚醒時の血圧変動性も増加していたことから<sup>35)</sup>, 大血管 stiffnessの増

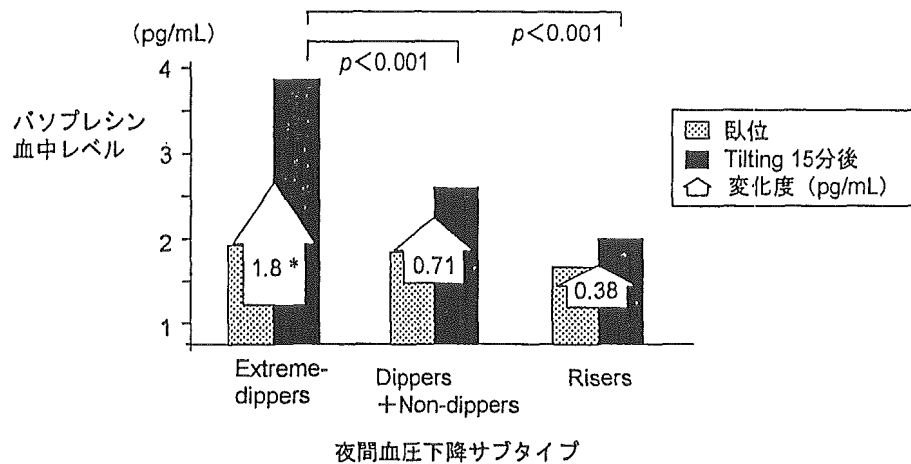


図26 夜間血圧下降サブタイプの血中バソプレシンの起立性変動 (文献125)

\* :  $p < 0.001$  vs. Dippers + Non-dippers + Risers

加がその病態に関連している可能性がある。head-up tiltingテストによる検討では, extreme-dipper では dipper に比較し, 起立性高血圧を伴うことが多かった (図22)<sup>102</sup>。起立性高血圧を伴う高血圧患者では朝朝血圧レベルが上昇しており, その起立性血圧上昇が $\alpha$ 遮断薬により選択的に抑制される<sup>124</sup>。extreme-dipperでは背景にストレスによる $\alpha$ 交感神経依存性の昇圧が起こりやすい病態がある可能性がある。また, extreme-dipperでは起立時のバソプレシンの増加が大きかったことから (図26), 血管内血液量の減少もしくは起立による体液バランスの調節に異常がある可能性もある<sup>125</sup>。

#### (4) 相対的低血圧と無症候性臓器障害

加齢および高血圧の持続により大血管stiffnessが増大し, 圧受容体感受性が低下し, 血圧変動性が増加する。高齢高血圧患者ではさまざまな血圧変動性がみられ, ABPMでは起立性低血圧, 食後低血圧, 夜間血圧の過度の下降 (extreme-dipper型) など相対的低血圧 (relative hypotension)<sup>126</sup>や, 起立性高血圧, 夜間血圧上昇 (riser型)ならびに血圧モーニングサージなどの評価が可能である (図27)<sup>126,127</sup>。

高齢者高血圧で認められる相対的低血圧の自覚症状としては, ふらつき, 頭痛, 失神などがあり, 長期的には認知機能の低下や日常生活活動度の低下をきたす可能性もある。これらの相対的低血圧は血圧変動性を増加させる。

われわれは extreme-dipperを昼間の血圧レベルに対する夜間血圧の下降度で定義したが, 夜間血圧レベル自体と無症候性脳梗塞の関連を検討した場合, 夜間収縮期血圧レベル自体と無症候性脳梗塞の関連は強くなかった。したがって, 昼間の高値血圧レベルに対する夜間の相対的血圧低下が脳虚血を進行させた可能性がある。これまでに, 起立性低血圧や食後低血圧では心血管予後が悪いことが知られているが<sup>128,129</sup>, 両病態とも頭部MRIで検出される無症候性脳梗塞を高率に伴うことが報告されている<sup>130,131</sup>。これら3病態は高齢者において高血圧の存在下で, 臓器血流予備能が低下した状態で病的な臨床的意義をもつと考えられる<sup>126</sup>。

無症候性脳血管障害は無症候性脳梗塞 (図28)と深部白質病変 (図29)に大きく分けられる。相対的低血圧は高齢者において無症候性脳梗塞に関連しているだけでなく, 虚血性脳病変の一つといわれている深部白質病変にも関連している。無症候性脳梗塞は加齢によりその頻度が増加する重要な高血圧性脳血管障害の一つで<sup>130~132</sup>, 頸動脈病変<sup>133</sup>は冠動脈疾患<sup>134</sup>等の動脈硬化やリスク因子<sup>36,39,47,135,136</sup>とも関連している。追跡研究において, 無症候性脳梗塞は相対リスク5~10倍の強力な独立した脳卒中予測因子であることがわかっており<sup>17,137</sup>, それが多発した場合, 認知機能が低下し, 血管性痴呆に進展する可能性がある<sup>126</sup>。深部白質は分水領域にな

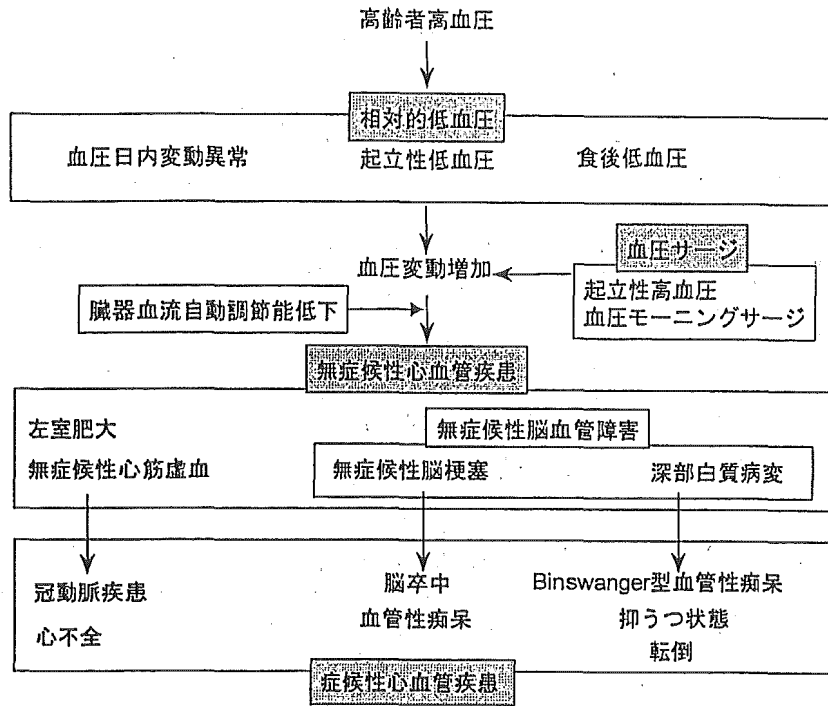


図27 高齢者高血圧における血圧変動性の臨床的意義 (文献126を改変)

T1強調画像



T2強調画像



図28 無症候性脳梗塞

り,加齢および高血圧による虚血変化を最も受けやすい部位である。深部白質虚血病変は,脳卒中リスクとも関連しており,認知機能低下を伴うことが多く,典型例ではBinswanger型痴呆といわれている。自治医科大学 ABPM 研究 (Wave 2 Core) では MR スペクトロスコピーを用いて深部白質領域の N-acetyl aspartate (NAA) を定量

評価している。NAAは神経細胞にのみ分布していることから,その量は神経細胞ならびにその軸索の量を反映する指標として用いられている。われわれは無症候性脳血管障害に加えて<sup>138)</sup>,高血圧性心不全患者でも,この深部白質のNAA量が低下していることを明らかにしている(図30)。一部の研究者はこの深部白質病変が高齢

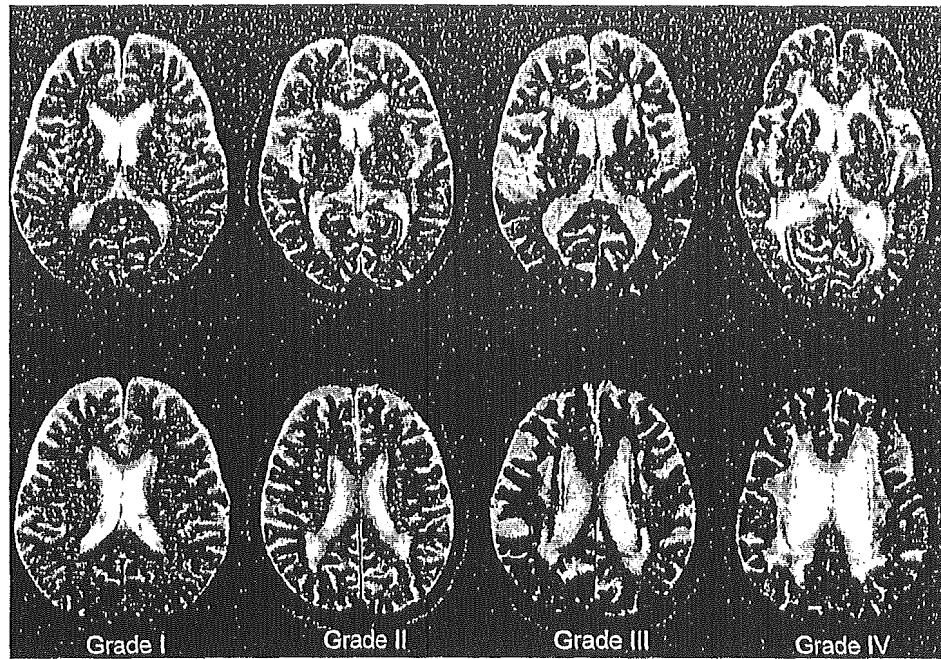


図29 深部白質病変

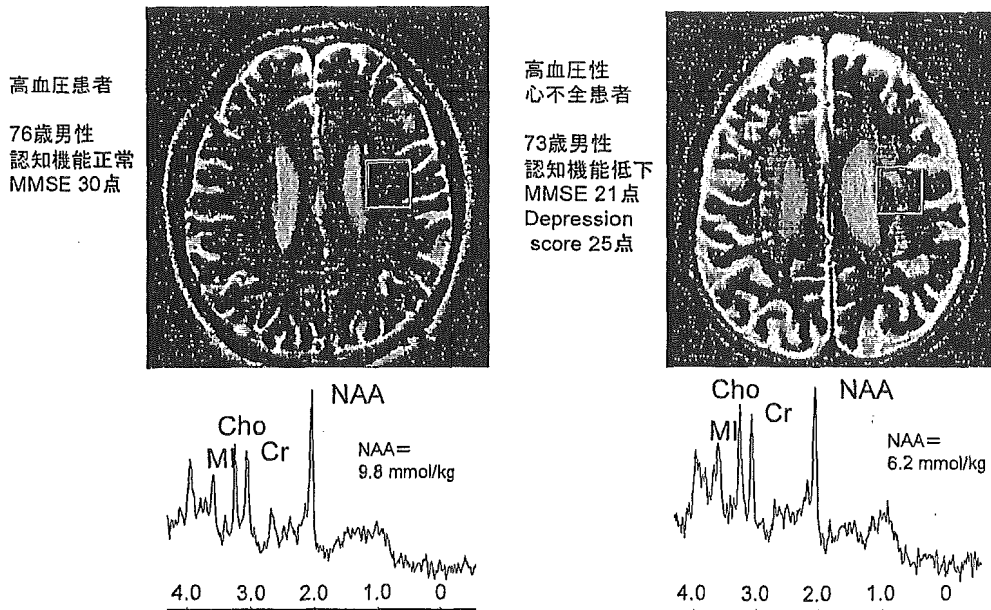


図30 高齢高血圧患者の脳代謝障害 (H1-MR スペクトロスコピー)  
 MMSE: mini-mental state examination, Cho: cholin-containing compounds, MI: mioinositol, Cr: creatine

者のうつ状態やバランス障害を伴う転倒に関与していることに注目している<sup>139)</sup>。われわれはこれらの無症候性脳病変が高齢高血圧患者の精神心理因子や認知機能低下にも影響を与え、心血管予後にも関与しているのではないかと考えてい

る。欧米高齢者の転倒と起立時血圧の関連を検討した追跡研究の成績では、立位の収縮期血圧140 mmHg未滿のものは、それ以上のものより2.5倍以上の転倒率であった<sup>140)</sup>。

これらの相対的低血圧や、後に述べる血圧

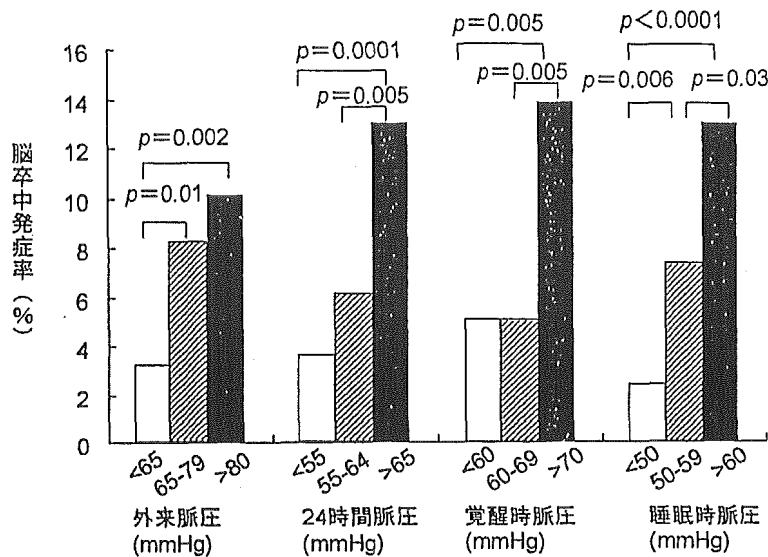


図31 日本人高血圧患者における脈圧と脳卒中予後

モーニングサージや起立性高血圧などの昇圧病態が血圧変動性を増加させ、特に臓器血流自動調節能が低下したハイリスク高血圧患者では臓器障害が進行し、後の症候性心血管疾患へのリスク増加につながるものと考えられる。十分な降圧による血圧レベルのコントロールが最も重要であるが、血圧変動の著しい血管狭窄のある高血圧患者に、血圧コントロールを急激かつ過剰に行った場合、臓器虚血をきたし、心血管イベントや転倒を生じる可能性も危惧される<sup>117~119,141</sup>。

#### (5) 睡眠時脈圧

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<sup>142,143</sup>。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(特に冠動脈疾患)で、高齢高血圧患者において脈圧がより強い危険因子となる。これまでにABPMにおいて測定した脈圧の重要性も指摘されている<sup>144~146</sup>。自治医科大学ABPM研究(Wave 1)ではABPMで測定した昼間覚醒時脈圧、夜間睡眠時脈圧および24時間平均脈圧の上昇はすべて脳卒中リスクの増加に関連していた(図31)<sup>147</sup>。本解析で興味深かった点は、特に睡眠時には脈圧が、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ことである。脈圧の増加は大血管 stiffness の増大によ

る。脈波伝播速度が増大することにより、末梢から中枢に戻ってくる反射波が速くなり、もとの血圧波と収縮後期に加わる。それにより収縮期血圧が増加し、拡張期血圧は反射波成分が低下することにより減少し、結果として脈圧が増大する。この大血管 stiffness 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、器質的 stiffness の影響がより有意に出る可能性がある。したがって、夜間脈圧は昼間脈圧よりも、よりよい器質的大血管 stiffness の指標とも考えられる。

#### 3) 血圧モーニングサージ

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。最近、血圧モーニングサージが心血管リスクに関連していることを示すエビデンスが発表されつつある。

##### (1) 心血管リスクとしてのエビデンス

###### ①脳血管障害

最近、われわれは日本人高齢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>148</sup>。血圧モーニングサージの定義はないが、われわれは、夜間の最低点を含む



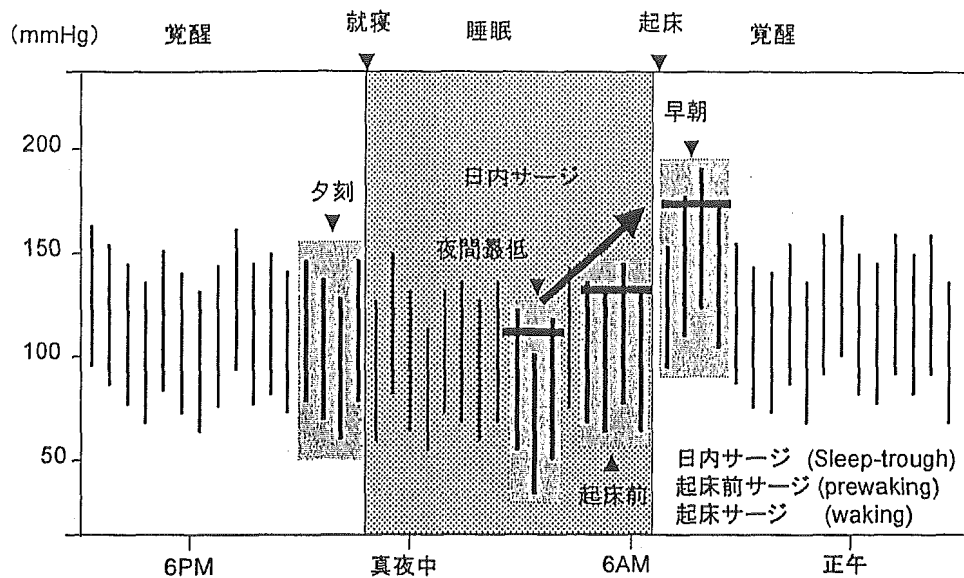


図32 血圧モーニングサージの定義 (自治医科大学) (文献148)

3つの平均が最低値となるポイントを夜間血圧最低値と定義し、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32)。

この日内サージは2つの成分からなる。一つは起床前に上昇する「起床前サージ」で、睡眠時無呼吸症候群などで増加する「睡眠の質」に関連した成分である。もう一つは起床直後に上昇する「起床サージ」で、大血管 stiffness の増加に基づく圧受容体反射の障害に関連した成分と考えている。さらに、平均夜間血圧レベルと起床後2時間の平均との差を用いて定義した場合を含めた4つのサージと脳卒中リスクを検討したところ、起床前サージを除く3つのサージはいずれも脳卒中リスクと有意に関連していた。したがって、高齢高血圧患者においては、未治療下で評価した血圧モーニングサージは定義の差が少々異なっても、本質的に心血管リスクになると考えている。

この3つのサージのなかでも最も強く関連していたのは、「日内サージ」である。しかし、われわれの研究では患者の自己申告に基づき「起床」時刻を決めているという限界がある。今後、身体活動計等を用いてより正確に起床時刻を同定し

た場合、起床サージのインパクトが最も重要である可能性もある。

自治医科大学ABPM研究の高齢高血圧患者の日内サージの分布を図33に示すが、基本的には正常分布に近い。われわれは適度な血圧モーニングサージは早朝活動に必要な「生理的サージ」であり、それが行き過ぎた「病的サージ」が心血管リスクになるという仮説をもっている。したがって、日内サージの最も大きなトップ10パーセンタイルを「モーニングサージ群」と定義した<sup>148)</sup>。そのカットオフ値は55 mmHg (収縮期) となった。この値でサージ群と非サージ群とに分けた場合、サージ群の早朝血圧の絶対値は収縮期血圧172 mmHgと早朝高血圧を示した(図34)<sup>148)</sup>。モーニングサージ群の2つの大きな規定因子は、年齢と24時間血圧レベルである。われわれの対象高血圧患者でも24時間血圧レベルが高い群ではモーニングサージ群の頻度が高かった(図33)<sup>148)</sup>。

対象者から脳卒中中のリスク因子である年齢・24時間血圧をマッチさせたところ、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、脳卒中相対リスクは2.7であった(表5)<sup>148)</sup>。サージ群のうち、発症時間帯が明らかなものの検討で

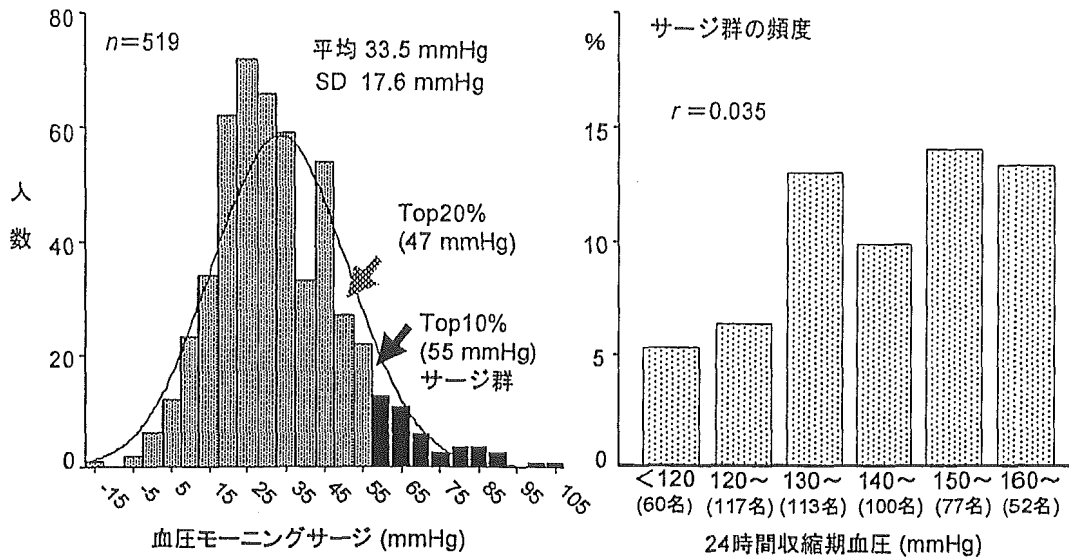


図33 高齢高血圧患者の血圧モーニングサージ (自治医科大学 ABPM 研究) (文献148)

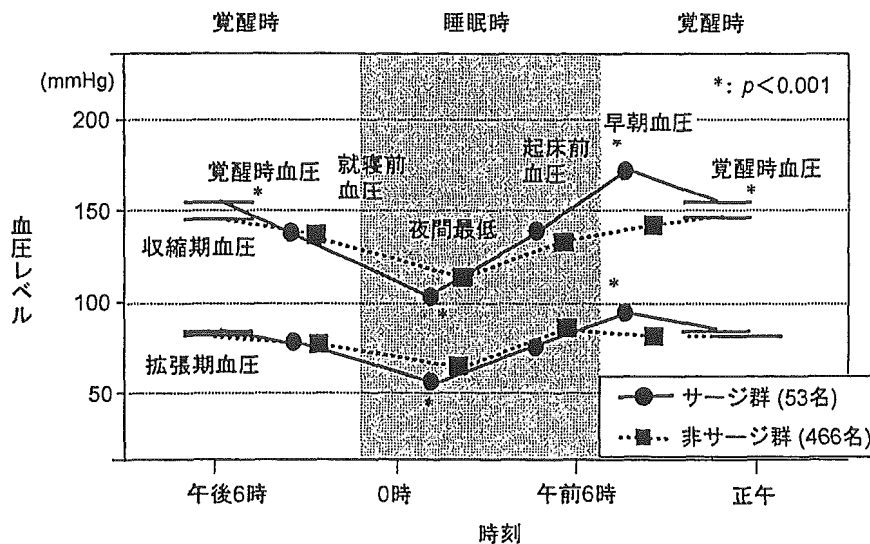


図34 血圧モーニングサージ群と非サージ群の24時間血圧レベル (文献148)

は、非サージ群に比較して、有意に午前中発症の脳卒中イベントが多かった(図35)。血圧モーニングサージを夜間最低血圧の代わりに夜間血圧平均値を用いて、早朝血圧までの上昇度と定義した場合においても、サージ群の脳卒中リスクは約2倍に増加しており、結果は本質的に変わらなかった。

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それぞれ別々にCox回帰モデルに入れた場合、いずれも有意に脳卒中リスクと関

連していた。しかし、両者を一度にモデルに入れた場合、両者の有意性はともに消失した。このことは、早朝血圧レベルと血圧モーニングサージがいずれも脳卒中リスクとして重要であることを示している。

一方、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ことが想定される。実際に、血圧モーニングサージ群(図33の定義)の約50%がextreme-dipperであった(図36)<sup>148)</sup>。血圧モーニングサージと夜

表5 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)(文献148)

	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 ± 6.9	76 ± 6.9	n.s.
24時間収縮期血圧(mmHg)	142 ± 15	142 ± 15	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 ± 2.1	1.5 ± 2.0	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

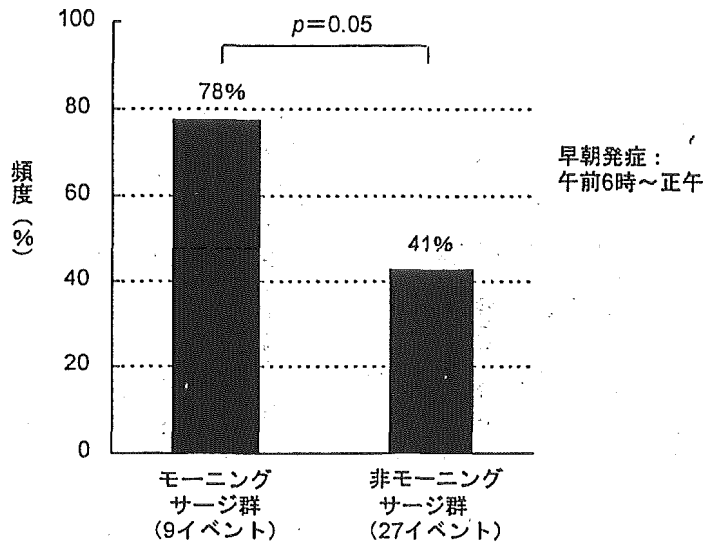


図35 血圧モーニングサージと早朝発症脳卒中(文献148)

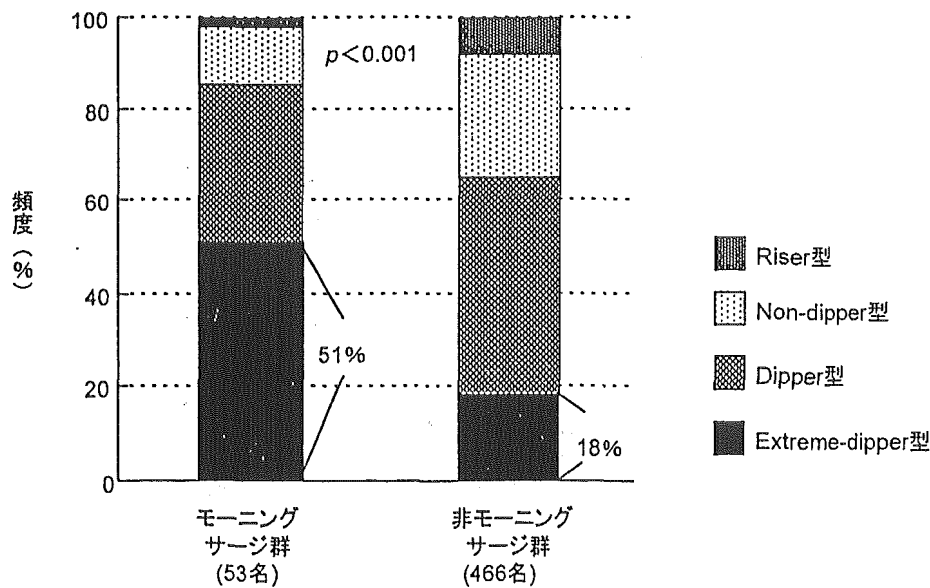


図36 血圧モーニングサージと夜間血圧下降型(文献148)

表6 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) (文献 148)

	相対リスク (95%信頼区間 I)	p 値
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

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

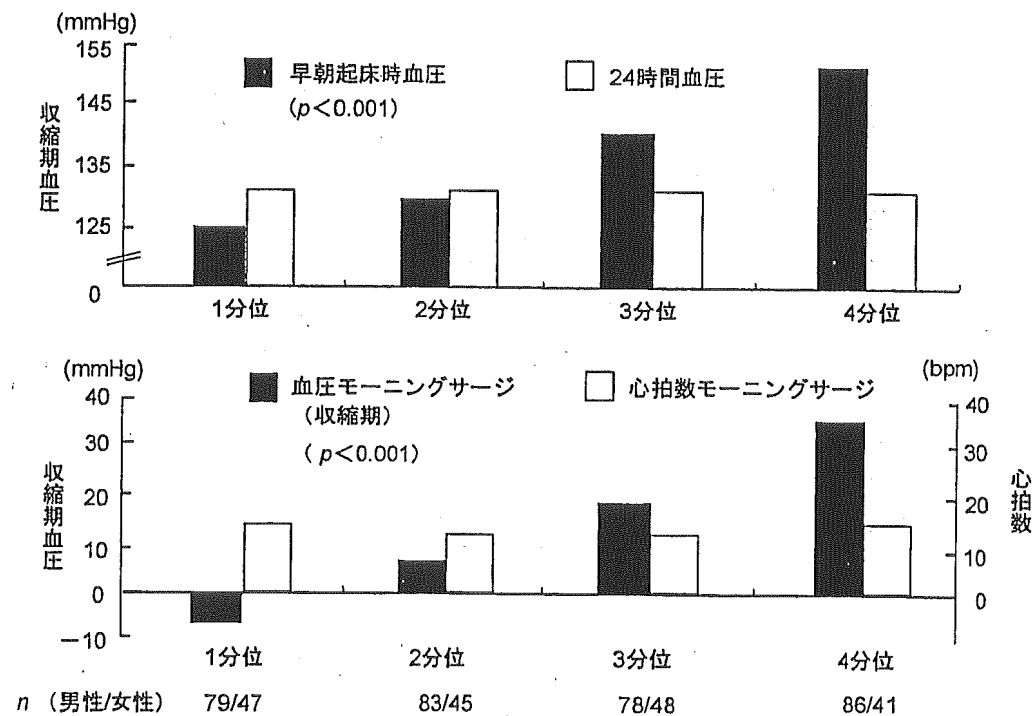


図37 24時間収縮期血圧と起床サージ (文献 149)

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, 血圧モーニングサージとriserのみが独立した脳卒中リスクとして残り, extreme-dipperは独立したリスクとはならなかった(表6)。また, extreme-dipperの脳卒中の60%が早朝発症であったことを考えると(図25), 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。しかし, 逆にextreme-dipperのうち, 血圧モーニングサージ群は約20%にすぎず, extreme-dipperの脳卒中の30%は夜間発症であったことから<sup>85)</sup>, extreme-dipperの脳卒中リスクの増加は,

一部夜間脳血流の低下による可能性もまだ否定できない。

また, 最近ABPMを実施した高血圧患者507名を対象としたフランスの追跡研究においても, われわれとまったく同様の成績が発表されている<sup>149)</sup>。この研究では早朝起床直後の血圧を測定しており, この早朝血圧から起床前の血圧を引いた「起床サージ」を算出している。対象集団をこの血圧モーニングサージで4分位に分けた場合, 24時間血圧レベルはいずれの4分位でまったく差がないにもかかわらず(図37), 起床サージ(収縮期血圧)が平均35 mmHg上昇する最高4分