

of cuff deflation) and the baseline value of forearm blood flow as EMV-BA.

Measurement of Left Ventricular Mass by M-Mode Echocardiography

Two-dimensional guided M-mode echocardiography was performed to measure LV wall mass. Left ventricular diastolic and systolic diameter (LVDd/Ds), in addition to the diastolic thickness of the left ventricular posterior wall (LVPWT) and interventricular septum (IVST), were assessed in M-mode images in the parasternal long axis view. M-mode analysis was performed according to guidelines of the American Society of Echocardiography. Left ventricular mass was indexed for body height powered to 2.7 (Cornell adjustment), and a left ventricular mass index (LVMI) $>50 \text{ g/m}^{2.7}$ was considered the cut-off point for LVH.²¹

All measurements were performed by three trained investigators (ST, HF, TH) who were unaware of the subjects' clinical data. We recorded echocardiographic images on 0.5-inch S-VHS videotape, and data were analyzed precisely from the retrieved images.

Measurement of Plasma Asymmetric Dimethylarginine Level and Laboratory Determination

Plasma ADMA levels were determined at Fujimoto Biomedical Laboratories (Matsubara, Osaka, Japan) with a novel high performance liquid chromatography (HPLC) method. This method used the Hitachi L-7480 system (Hitachi, Tokyo, Japan) equipped with a fluorescence detector for excitation at 348 nm and emission at 450 nm with an ODS column using orthophthaldialdehyde for fluorescence determination.

An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed by measuring the concentrations of plasma glucose and immunoreactive insulin (IRI) immediately before and 30, 60, and 120 min after 75 g of anhydrous dextrose was ingested. Glucose was measured by the glucose dehydrogenase method, and IRI was analyzed by an enzymatic-immunologic assay. In the present study, fasting and sigma IRI (the sum of the insulin levels 0, 30, 60, and 120 minutes after OGTT) were analyzed.²² Insulin resistance was calculated according to a homeostasis model assessment (HOMA), as follows: fasting IRI ($\mu\text{U/mL}$) \times fasting blood glucose (mg/dL) \div 405.

Biochemical factors were measured in blood collected the morning after overnight fasting on the same day of CFR and EMV-BA measurement.

Statistical Analysis

StatView software (SAS Institute, Cary, NC) was used for all statistical analyses. Values are presented as means \pm SD. Differences before and after treatment were analyzed by ANOVA, followed by the Fisher protected least significant difference test for continuous variables and the χ^2

Table 1. Main characteristics of the study population

Variable	Mean \pm SE
Sex (male/female)	30/45
Age (y)	61.5 \pm 1.2
BMI (kg/m^2)	24.7 \pm 0.4
Systolic/diastolic BP (mm Hg)	159.2 \pm 1.9 / 89.7 \pm 1.4
Plasma glucose (mg/dL)	96.0 \pm 1.6
Plasma insulin (mU/L)	5.9 \pm 0.4
Sigma IRI (mU/L)	235.2 \pm 12.2
HOMA	1.54 \pm 0.1
Total cholesterol (mg/dL)	198.1 \pm 3.5
HDL cholesterol (mg/dL)	49.9 \pm 1.8
LDL cholesterol (mg/dL)	125.0 \pm 3.6
Total protein	6.8 \pm 0.1
Albumin	4.1 \pm 0.1
Blood urea nitrogen	15.9 \pm 0.5
Serum creatinine (mg/dL)	0.74 \pm 0.02
Uric acid	5.4 \pm 0.1
Potassium	3.86 \pm 0.04
Sodium	140.6 \pm 0.3
Calcium	9.66 \pm 0.04
Homocysteine	11.0 \pm 0.1
Hemoglobin	13.6 \pm 0.1
CRP (mg/dL)	0.11 \pm 0.01
ADMA (nmol/mL)	0.50 \pm 0.01
Cardiac ejection fraction	78.0 \pm 0.7
LVMI ($\text{g/m}^{2.7}$)	57.4 \pm 1.5

ADMA = asymmetric dimethylarginine; BMI = body mass index; BP = blood pressure; HOMA = homeostasis model assessment; LVMI = left ventricular mass index; Sigma IRI = sum of immunoreactive insulin levels 0, 36, 60, and 120 min after oral glucose tolerance test.

test for categorical variables. A value of $P < .05$ was accepted as representing statistical significance.

Results

The main characteristics of the study population are listed in Table 1. Only one patient met the criteria for isolated diastolic hypertension (137/97 mm Hg), and 37 patients had isolated systolic hypertension. The prevalence of LV hypertrophy (LV mass index $>50 \text{ g/m}^{2.7}$ according to the Cornell criteria²¹) was 70.7%. Although none of the patients met the criteria for diabetes mellitus (fasting blood glucose $>126 \text{ mg/dL}$ or HbA1c $>5.8\%$), the prevalence of impaired glucose tolerance according to the OGTT was 40.0%. The prevalence of insulin resistance, defined as HOMA >1.73 , was 28.0%.

Measurements of CFR and EMV-BA were performed successfully in all patients, and no serious side effects

Table 2. Results for EMV-BA and CFR_{MDV} in hypertensive patients

Variable	Mean ± SD (range)
EMV-BA (%)	86.0 ± 54.7 (12.1-262.1)
Baseline MDV (cm/sec)	16.6 ± 4.3 (8.4-29.0)
Hyperemia MDV (cm/sec)	40.8 ± 10.6 (23.6-69.0)
CFR _{MDV}	2.54 ± 0.63 (1.29-4.53)

CFR = coronary flow reserve; EMV-BA = endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery; MDV = mean diastolic coronary flow velocity.

(atrioventricular block, marked bradycardia, bronchial asthma, hypotension) occurred as a result of ATP infusion. Administration of ATP induced a significant decrease in BP and increase in heart rate (systolic BP 158.9 ± 21.5 → 145.5 ± 22.4 mm Hg; diastolic BP 89.1 ± 13.7 → 81.9 ± 14.5 mm Hg; heart rate 65.2 ± 11.3 → 75.3 ± 12.2 beats/min). The hemodynamic changes were similar to those previously observed in studies on CFR measurements that used the same protocol.^{19,23} The values of mean coronary flow velocity at baseline and during hyperemia, CFR_{MDV} and EMV-BA, are shown in Table 2.

We found CFR_{MDV} to be significantly correlated with EMV-BA ($r = 0.493, P < .0001$; Fig. 1a). The correlation coefficients between CFR_{MDV} or EMV-BA and other measured risk factors are shown in Table 3. Age was significantly correlated with both CFR_{MDV} and EMV-BA, but the degree of the correlations was of lesser magnitude than those between CFR_{MDV} or EMV-BA and plasma ADMA concentrations (Table 3, Figs. 1b and 1c). Neither CFR_{MDV} nor EMV-BA showed significant associations with LVH. Moreover, neither CFR_{MDV} nor EMV-BA was significantly correlated with HOMA-R and IRI.

Multiple regression analysis was performed to define independent relationships between CFR_{MDV}, EMV-BA, and other risk factors listed in Table 3. The results of this analysis are shown in Table 4, and indicate that plasma ADMA concentration showed a statistically independent association with both CFR_{MDV} and EMV-BA.

Discussion

There is accumulating evidence that endothelial cells play a crucial role in vascular tone and structure. One of the major endothelium-derived vasoactive mediators is NO, which is formed in the endothelium by constitutive, endothelial isoforms of NOS. The vascular effects of NO involve vasodilation as well as inhibition of platelet and monocyte adhesion and aggregation, LDL oxidation, superoxide radical elaboration, and smooth muscle cell proliferation. Together, these effects contribute to the antiatherosclerotic properties of the intact vascular wall. The substance ADMA has been recognized as an endogenous, competitive inhibitor of NOS. A number of reports

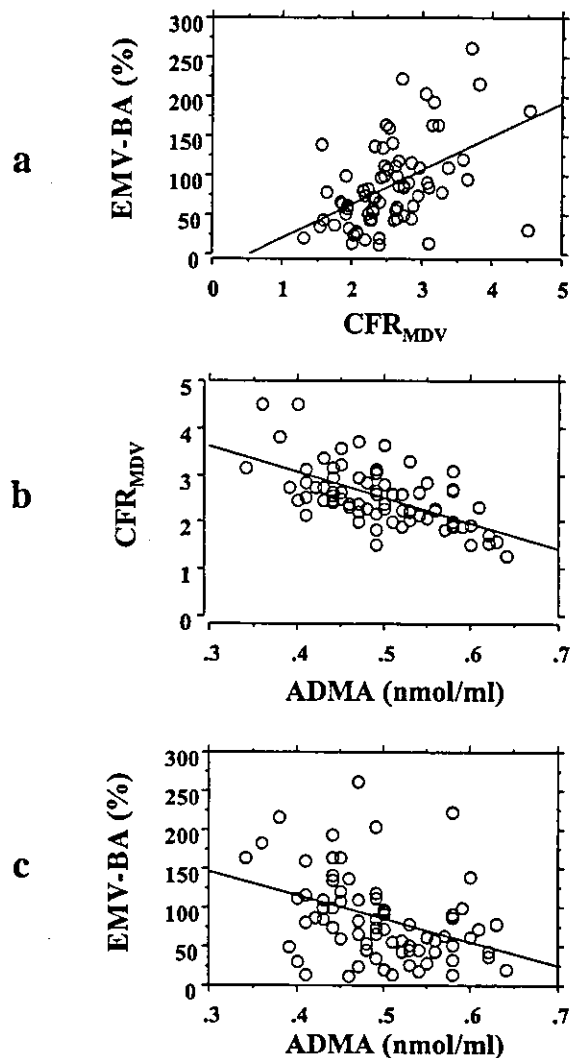


FIG. 1. Correlation of the three parameters: (a) coronary flow reserve of mean diastolic coronary flow velocity (CFR_{MDV}) and endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery (EMV-BA); (b) CFR_{MDV} and plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration; and (c) EMV-BA and plasma ADMA concentration.

have suggested that an increased concentration of ADMA and its biologically inactive structural isomer, symmetric dimethylarginine (SDMA), might account for endothelial dysfunction in patients with end stage renal disease,²⁴ hypercholesterolemia,^{16,25} and hypertension.²⁵ In addition, plasma ADMA concentration has been suggested to be associated with carotid intima-media thickness²⁶ and coronary stenosis.²⁷ Thus, ADMA was considered as a surrogate marker of subclinical atherosclerosis.

Forearm endothelium-mediated vasodilation and CFR are hallmarks of endothelial function, and have been applied extensively in the clinical setting to assess subclinical atherosclerosis of systemic and coronary arteries. Böger et al showed that elevated plasma ADMA levels were associated with impaired endothelium-dependent forearm vasodilation in young hypercholesterolemic individuals.¹⁶ Päivä et al demonstrated a significant increase in

Table 3. Correlation coefficients between CFR_{MDV}, EMV-BA, and other cardiovascular risk factors in hypertensive patients

	CFR _{MDV}		EMV-BA	
	r	P	r	P
Age	0.308	.007	0.336	.003
BMI	0.157	.178	0.106	.364
SBP	0.121	.299	0.071	.546
DBP	0.189	.105	0.129	.270
LDL cholesterol	0.064	.586	0.022	.850
Homocystein	0.220	.058	0.335	.003
HOMA	0.013	.914	0.104	.377
Sigma IRI	0.124	.288	0.027	.818
CRP	0.190	.113	0.230	.053
ADMA	0.609	<.0001	0.382	.0007
LVMI	0.182	.118	0.062	.600
EF	0.020	.862	0.001	.990

ADMA = asymmetric dimethylarginine; BMI = body mass index; CFR_{MDV} = coronary flow reserve of mean diastolic coronary flow velocity; DBP = diastolic blood pressure; EMV-BA = endothelium-mediated vasodilation of the brachial artery; HOMA-R = homeostasis model assessment; IRI = immunoreactive insulin; LVMI = left ventricular mass index; SBP = systolic blood pressure.

plasma ADMA in borderline hypertensive patients with reduced hyperemic myocardial blood flow.²⁵ In the present study, we found a significant association between CFR and EMV-BA in patients without coronary artery disease. However, the association between CFR and forearm vasodilator reserve is controversial.^{14,15} The peripheral and coronary arteries have different properties, such as recruitment of shunt vessels and receptor occurrence and density. The process of readaptation to high BP may also not be distributed homogeneously over the two vascular beds. Therefore, it remains to be determined whether CFR

Table 4. Multiple regression analysis of the relationship between CFR_{MDV}, EMV-BA, and other cardiovascular risk factors in hypertensive patients

	CFR _{MDV}		EMV-BA	
	r	P	r	P
Age	0.204	.171	-0.085	.629
BMI	0.170	.139	-0.112	.408
SBP	-0.088	.509	0.086	.587
DBP	0.292	.037	0.066	.687
LDL cholesterol	-0.093	.424	0.027	.841
Homocystein	-0.029	.809	-0.144	.316
HOMA	0.047	.696	-0.056	.695
Sigma IRI	-0.211	.069	0.057	.677
CRP	-0.090	.404	-0.126	.0329
ADMA	-0.598	<.0001	-0.302	.029
LVMI	0.104	.350	-0.103	.436
EF	-0.097	.809	-0.081	.528

Abbreviations as in Table 3.

Analysis performed with CFR_{MDV} and EMV-BA as the dependent variables. R² values for the entire model were 0.378 and 0.244, respectively.

measurement can be used to assess coronary endothelial function.

In the present study, ADMA, a marker of endothelial dysfunction, showed a strong association, and EMV-BA showed a significant association, with CFR. These results resolve the debate over whether CFR mainly represents coronary endothelial function. Coronary flow reserve might be regarded as an integrated measure of endothelial dependent and independent vasodilation, both of which become disturbed in early atherosclerosis. However, several patients showed a discrepancy between CFR and EMV-BA. We suspect that endothelial dysfunction is not the only etiology of impaired CFR, and that other mechanisms might contribute selectively to CFR. Thus, further verification is needed to elucidate the other possible mechanisms of reduced CFR.

A number of investigations have found evidence that insulin resistance or compensatory hyperinsulinemia may be an efficient marker of atherosclerosis, although the causal role remains unknown. One of the explanations for the link between insulin resistance and endothelial dysfunction is increased plasma ADMA concentration. Stühlinger et al demonstrated a significant relationship between insulin resistance and plasma ADMA concentrations.¹⁷ Miyazaki et al described that lipid- or hyperglycemia-induced dysregulation of dimethyl-arginine dimethylaminohydroxylase (DDAH), an enzyme that metabolizes ADMA, was the main cause for elevated ADMA levels in patients with dyslipidemia or diabetes mellitus.²⁶ Taken together, elevated serum ADMA by reduced degradation has been suggested to play a significant role in endothelial dysfunction, accounting for the higher prevalence of cardiovascular events in patients with insulin resistance. In the present study, although we demonstrated that patients with reduced CFR and EMV-BA had increased serum ADMA concentrations, we could not find an association between these three parameters and insulin resistance or compensatory hyperinsulinemia. According to an investigation of patients with type 2 diabetes by Yokoyama et al, insulin resistance is not related to reduced CFR.²⁸ The authors suggested that control of blood glucose concentration rather than insulin resistance is an independent parameter determining impaired CFR. Galderisi et al reported that insulin resistance was independently associated with CFR in the overall population; however, they also demonstrated that only insulin-like growth factor-1 (IGF-1), not insulin resistance, was independently associated with reduced CFR in patients with hypertension.²⁹ Although more accurate parameters of insulin resistance such as SSPG analysis may be needed, we suggest that insulin resistance is not the major mechanism underlying impaired coronary and systemic endothelial function through increased plasma ADMA concentrations, especially in hypertensive patients.

There are several limitations to the present study. We adopted the cuff occlusion plethysmography method for assessing endothelial function in brachial artery. Although

this conservative method is less popular than ultrasonography, Wu et al demonstrated the high correlation between the two techniques.³⁰ Second, a relatively large number of patients showed an impaired glucose tolerance pattern in the OGTT. Although we excluded patients with hemoglobin A1c levels greater than 6.0%, we have to consider the effects of impaired glucose tolerance on coronary and systemic hyperemic responses.

To our knowledge, we have provided the first published evidence regarding the link between systemic and coronary endothelial function and increased plasma ADMA concentration. Plasma ADMA appears to play a similarly major role in endothelial dysfunction in the two different vascular territories, and its effects seemed to be independent from insulin resistance, left ventricular hypertrophy, and BP. We speculate that analysis of ADMA together with the two vascular physiologic assessments might provide more practical information for evaluating endothelial dysfunction.

References

1. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M: Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997;30:405–408.
2. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N: Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997; 349:837–842.
3. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235–1241.
4. Strauer BE: The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:775–783.
5. Antony I, Nitenberg A, Foults JM, Aptekar E: Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22: 514–520.
6. Kozáková M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A: Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Hypertension* 1997;29:551–559.
7. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Iida H, Viikari J, Nuutila P, Knuuti J: Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:147–153.
8. Gimelli A, Schneider-Eicke J, Neglia D, Sambuceti G, Giorgetti A, Bigalli G, Parodi G, Pedrinelli R, Parodi O: Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 366–373.
9. Palombo C, Kozáková M, Magagna A, Bigalli G, Morizzo C, Ghiadoni L, Virdis A, Emdin M, Taddei S, L'Abbate A, Salvetti A: Early impairment of coronary flow reserve and increase in minimum coronary resistance in borderline hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:453–459.
10. Schäfer S, Keilm M, Mingers S, Strauer BE: Left ventricular remodeling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431–1437.
11. Kozáková M, de Simone G, Morizzo C, Palombo C: Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension* 2003;41:224–229.
12. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, Cosco C, Cloro C, Mattioli PL: Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation* 1999;99:1991–1996.
13. Antony I, Nitenberg A: Coronary vascular reserve is similarly reduced in hypertensive patients without any other coronary risk factors and in normotensive smokers and hypercholesterolemic patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Hypertens* 1997;10:181–188.
14. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Gimelli A, Di Bello V, Talarico L, Corchia A, Sambuceti G, Neglia D, Parodi O: Myocardial and forearm blood flow reserve in mild-moderate essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1997;15:667–673.
15. Botcher M, Madsen MM, Refsgaard J, Buus NH, Dorup I, Nielsen TT, Sorensen K: Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2001;103:1109–1114.
16. Böger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842–1847.
17. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420–1426.
18. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Morioka S: Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97:1557–1562.
19. Takiuchi S, Rakugi H, Masuyama T, Ikegami H, Nishikage T, Shintani M, Komai N, Nagai M, Kamide K, Higaki J, Ogihara T: Hypertension attenuates the efficacy of hypoglycemic therapy for preserving coronary flow reserve in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2002;25:893–900.
20. Komai N, Ohishi M, Morishita R, Moriguchi A, Kaibe M, Matsumoto K, Rakugi H, Higaki J, Ogihara T: Serum hepatocyte growth factor concentration is correlated with the forearm vasodilator response in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15:499–506.
21. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251–1260.
22. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, Iitaka M, Katayama S: Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 2000;18:83–88.
23. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S: Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1251–1259.
24. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D: Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170–176.
25. Päivä H, Laakso J, Laine H, Laaksonen R, Knuuti J, Raitakari OT: Plasma asymmetric dimethylarginine and hyperemic myocardial blood flow in young subjects with borderline hypertension or familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1241–1247.
26. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141–1146.

27. Walker HA, McGing E, Fisher I, Boger RH, Bode-Boger SM, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance. *JAMA* 2001;38:499-505.
28. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Yonekura K, Woo-Soo S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M: Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. *Diabetes* 1998;47:119-124.
29. Galderisi M, Caso P, Cicala S, De Simone L, Barbieri M, Vitale G, de Divitiis O, Paolisso G: Positive association between circulating free insulin-like growth factor-1 levels and coronary flow reserve in arterial systemic hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:766-772.
30. Wu HD, Katz SD, Beniaminovitz A, Khan T, DiTullio MR, Homma S: Assessment of endothelium-mediated vasodilation of the peripheral circulation by transcutaneous ultrasonography and venous occlusion plethysmography. *Heart Vessels* 1999;14:143-148.

隔月連載

第4回

Morning Hypertension
Morning Hypertension

総論：早朝高血圧管理が 予後に及ぼす影響をみる

河野雄平

国立循環器病センター内科 高血圧・腎臓部門

はじめに

早朝に血圧が上昇し心血管事故が多発することは、以前よりよく知られている。また、最近では早朝の血圧値や血圧上昇が、臓器障害や心血管予後に関連することが示され、早朝高血圧管理の重要性が唱えられている。早朝高血圧は外来や検診時の血圧が正常な場合にもしばしば認められ、最近注目されている仮面高血圧もこの形をとることが多い。

早朝高血圧のコントロールにより、心血管予後および生命予後が改善することが期待される。しかし、これを目的とした介入試験はきわめて少ない。それでも過去の降圧治療研究はその有効性を示唆しており、また少数の臨床試験が現在おこなわれている。本稿では、早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響について概説し、展望を述べる。

1. 早朝高血圧と心血管障害

まず早朝に血圧が上昇し心血管事故が多発することや、早朝の血圧値や血圧上昇が臓器障害や心血管予後に関連することについて簡単に述べる。

1) 血圧、心血管事故の日内変動

血圧の日内変動はよく知られている。朝の覚醒とともに

に血圧は急に上昇し、日中は高く、夜になると血圧はいくらか下がり、睡眠により大きく低下する。血圧の日内変動は交感神経活動の変動にほぼ一致しており、精神および身体活動によるところが大きいが、他の機序も関与している。

高血圧患者は、全体としては正常血圧者と同様の血圧日内変動を示し、正常血圧者とくらべると1日を通して高値を呈する。しかし、夜間降圧が減弱している者(non-dipper)や、朝の著しい血圧上昇(morning surge)を示す場合が少なくない¹⁾。

脳卒中や心筋梗塞などの心血管事故の発症も、朝に多いことがよく知られている。これらは起床直後から3時間以内が最も多く、夜間は最も少ない。脳卒中についてのメタアナリシスでは、出血性、虚血性脳卒中のいずれも早朝に最も多い²⁾。心疾患に関しては、狭心症や心臓突然死も朝に多発する。

2) 早朝高血圧と臓器障害、予後

早朝の心血管事故の発症には、交感神経系の活動亢進による血圧上昇の関与が考えられる。交感神経活動はまた、心拍数増加や不整脈、心筋虚血をもたらし、血小板凝集能を高めて血栓形成を促進するようにはたらく。

早朝高血圧と心血管事故との関連を調べた研究は意外に少ないが、Gosseら³⁾はベースラインの起床時収縮期血圧値が追跡期間中の心血管合併症に最も強く関係することを観察している(表1)。また最近、Karioら⁴⁾は血圧の

表 1. 追跡中に心血管合併症をおこした高血圧患者とおこさなかった高血圧患者のベースラインの臨床像

	心血管合併症なし	心血管合併症あり	p
人数	214	23	
男性/女性	140/74	20/3	0.04
年齢 (歳)	49±12	57±11	0.002
外来 SBP (mmHg)	159±18	169±17	0.008
外来 DBP (mmHg)	98±10	100±9	NS
24時間 SBP (mmHg)	133±16	143±14	0.001
24時間 DBP (mmHg)	87±10	91±9	NS
日中 SBP (mmHg)	138±16	149±15	0.002
日中 DBP (mmHg)	92±11	96±11	NS
夜間 SBP (mmHg)	121±17	129±14	0.03
夜間 DBP (mmHg)	78±12	80±10	NS
起床時 SBP (mmHg)	137±22	156±26	<0.001
起床時 DBP (mmHg)	95±15	100±15	NS
起床時 HR (bpm)	81±15	83±20	NS
自動血圧計装着時 SBP (mmHg)	152±20	160±24	NS
自動血圧計装着時 DBP (mmHg)	100±13	104±18	NS
体重 (kg)	73±14	73±10	NS
喫煙者 (%)	22%	30%	NS
高脂血症 (%)	13%	22%	NS
糖尿病 (%)	6%	9%	NS
LVM/H ^{2.7}	53±15	63±13	NS

SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧
(Gosse P *et al.*, 2001⁹⁾より引用)

morning surge が脳卒中中の独立した危険因子であることを報告している。しかし、日内変動からみた場合にどの血圧が最も重要かは明らかではない。血圧の平均値に加えて、夜間降圧の減弱や夜間血圧の高値、血圧変動性の増大なども臓器障害や心血管リスクに関連することが報告されている。

早朝高血圧は、未治療の者や治療中の患者において、しばしば認められる。とくに後者では降圧薬治療の結果として生じることがあり、注意を要する¹⁾。外来や検診時の血圧が正常で24時間血圧や家庭血圧が高い仮面高血圧が最近注目されているが、早朝高血圧を呈していることが多い。仮面高血圧は臓器障害を伴うことが多く、心血管予後が不良であることが報告されている⁵⁾⁶⁾。

2. 早朝高血圧の管理と予後

早朝高血圧が心血管リスクを高めるのであれば、そのコントロールにより予後の改善が期待できよう。しかし、この問題を検討した臨床試験は少なく、エビデンスは乏しい。

1) 過去の高血圧治療試験

早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響を調べることを目的とした臨床試験はきわめて少ない。しかし、多くの大規模臨床試験の結果からは、降圧薬による治療が心血管予後および生命予後を改善させることが明らかであり、緩和な降圧より厳格な降圧が、より効果的であることも示されている⁷⁾。これらは早朝高血圧の管理を目的としたものではないが、早朝を含めた高血圧管理の重要性を示唆している。

欧州の Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) と中国の Syst-China (Systolic Hypertension in China) 研究は、高齢者の収縮期高血圧への Ca 拮抗薬の有用性を示したものであるが、これらの研究ではニトレンジピンがおもに夕刻に投与されている (大量の場合は朝夕)⁸⁾⁹⁾。これらの研究における降圧治療の予後改善効果は明らかであり (図 1)、使用薬剤の性質からみれば夜間から早朝の血圧コントロールが予後改善にはたらいた可能性が考えられる。

2) CONVINC 試験

CONVINCE (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points) 試験は、夜に服薬

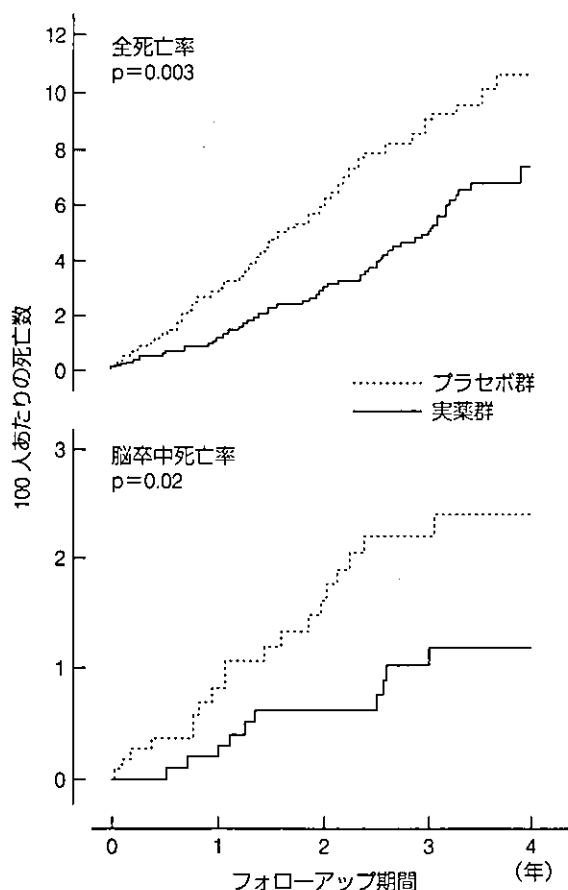


図1. Syst-China 研究における実薬群とプラセボ群の全死亡率および脳卒中死亡率 (Liu L *et al.*, 1998⁹⁾より引用)

すれば早朝に降圧効果が最大となるCa拮抗薬ベラパミル製剤とβ遮断薬アテノロールあるいは利尿薬ヒドロクロチアジドを比較した臨床試験である¹⁰⁾。これはCORE (controlled-onset slow-release) ベラパミルの心血管疾患予防効果が他剤と同等か否かを検討することを目的としているが、同時に早朝高血圧のコントロールの予後への効果もみた研究であり、心血管事故の発症時刻も調べている。大規模な試験であったが、残念ながらスポンサーの都合で予定より2年早く終了した。

この研究は国際的な多施設共同の無作為二重盲験試験であり、心血管危険因子を有する高血圧患者16,602人を対象としている。COREベラパミル群(実薬を就寝前、プラセボを早朝服用)とアテノロールあるいはヒドロクロチアジド群(実薬を早朝、プラセボを就寝前服用)に割り付けられ、血圧コントロールが不十分の場合には

他剤が追加された。主要評価項目は脳卒中、心筋梗塞の発症あるいは心血管死亡である。平均追跡期間は3年であった。

結果は、外来血圧は両群とも同等に低下した(COREベラパミル群13.6/7.8mmHg, 対照群13.5/7.1mmHg)。主要心血管イベントはCOREベラパミル群364人, 対照群365人で、同等であった(ハザード比: HR 1.02)。全死亡も有意差はなかった(HR 1.08)。心血管イベントの発症は両群とも午前中(6~12時)に最も多く、いずれの時間帯にも群間差はみられなかった(図2)。

CONVINCE試験の結果は、早朝血圧を目標とした降圧治療は通常の治療とくらべて予後改善効果が優れているわけではないことを示しているようにみえる。しかし、両群の実際の早朝血圧や24時間血圧は示されていない。利尿薬は長時間作用型で夜間から早朝の血圧にも効果的で、β遮断薬も早朝血圧を下げることから、両群の早朝血圧に差があったかどうか疑わしい。早朝高血圧管理の有効性については、更なる検討を要すると考えられる。

3) 進行中の介入試験

わが国で、早朝の家庭血圧を目標とする2つの無作為介入試験が現在おこなわれている。われわれ¹¹⁾のHOSP (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure) 研究と、東北大学今井教授ら¹²⁾によるHOMED-BP (Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure)研究である。これらは早朝血圧への治療と他の治療法をくらべるものではないが、2つの異なる降圧目標を検討するものであり、早朝高血圧の管理について重要な知見をもたらすことが期待される。2004年の日本高血圧学会において、それぞれの中間結果が発表された¹³⁾¹⁴⁾。

HOSP研究は、2000年にパイロットスタディが開始され、2003年にメインスタディが開始された。中高年の高血圧患者を対象として、朝の家庭収縮期血圧を140mmHg未満(130以上)と130mmHg未満の群に、また降圧薬をCa拮抗薬アムロジピン群とARBロサルタン群に割り付け、5年間治療される。尿アルブミンを調べたサブスタディの1年後の結果は、尿アルブミン排泄量は厳格な降圧群では有意に減少し、緩和な降圧群では不変

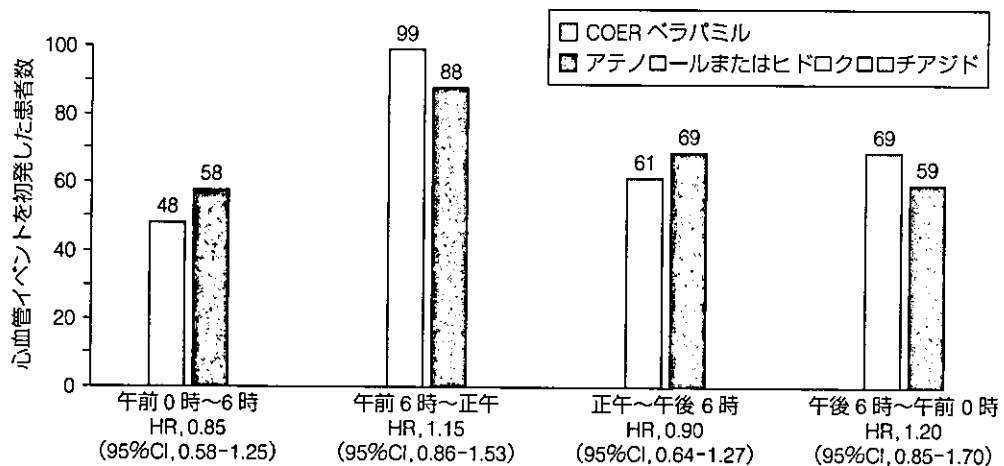


図 2. CONVINCENCE 試験における COER ベラパミル群とアテノロールまたはヒドロクロロチアジド群の時間別の心血管イベント (Black HR *et al.*, 2003¹⁰⁾より引用)

表 2. HOSP サブスタディにおける朝の家庭血圧の降圧目標および降圧薬による各群の尿アルブミン排泄量の経過

	尿アルブミン排泄量 (mg/day)		
	治療前	3ヵ月後	1年後
降圧目標			
140 mmHg 未満	33±37	41±68	36±28
130 mmHg 未満	42±45	38±42	27±34*
降圧薬			
アムロジピン	40±43	36±35	31±25
ロサルタン	36±21	43±69	31±36

* : p<0.05 vs 治療前 (河野雄平ほか, 2002¹¹⁾より引用)

であった(表2)¹¹⁾。パイロットスタディの3年後は、各群とも朝の家庭血圧は目標血圧を達成していた(131/81 および 126/80 mmHg)。メインスタディは目標症例数 2,600 人で、心血管イベントを主要評価項目として 2006 年 3 月まで症例登録が進められている¹³⁾。

HOMED-BP 研究は、2001 年に開始された。中高年の高血圧患者を対象として、朝の家庭収縮期血圧を 135 mmHg 未満(125 以上)と 125 mmHg 未満の群に、降圧薬を Ca 拮抗薬群、ACE 阻害薬群、ARB 群に割り付け、7 年間治療される¹²⁾。目標症例数は 9,000 人であり、すでに 2,700 人以上が登録されている。1 年後の血圧値は高値群 133/79 mmHg、低値群 132/80 mmHg であった¹⁴⁾。

おわりに

早朝血圧が高いことが心血管リスクを高めることは疑いなく、早朝血圧を含めた高血圧管理が心血管予後や生命予後を改善することも確実である。しかし、早朝血圧に目標をしばった降圧治療が一般的な高血圧治療より予後改善効果が優れているかどうかは、まだ明らかではない。今後の研究の進展を待ちたい。また、早朝血圧の目標をどのレベルに設定し管理すべきかも重要な問題である。現在進行中の臨床研究の結果が期待されるが、当面は家庭血圧の高血圧基準値である 135/85 mmHg より低くなるようにコントロールすることがすすめられる。

文 献

- 1) 河野雄平ほか：今月の治療 **11** : 453, 2003
- 2) Elliott WJ : *Stroke* **29** : 992, 1998
- 3) Gosse P *et al* : *J Hum Hypertens* **15** : 413, 2001
- 4) Kario K *et al* : *Circulation* **107** : 1401, 2003
- 5) Pickering TG : *Hypertension* **40** : 795, 2002
- 6) Bobrie G *et al* : *JAMA* **291** : 1342, 2004
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : *Lancet* **362** : 1527, 2003
- 8) Staessen JA *et al* : *Lancet* **350** : 757, 1997
- 9) Liu L *et al* : *J Hypertens* **16** : 1823, 1998
- 10) Black HR *et al* : *JAMA* **289** : 2073, 2003
- 11) 河野雄平ほか： *Ther Res* **23** : 790, 2002
- 12) Fujiwara T *et al* : *Blood Press Monit* **7** : 77, 2002
- 13) 河野雄平ほか：第27回日本高血圧学会プログラム・抄録集：p. 52, 2004
- 14) 斎藤伸ほか：第27回日本高血圧学会プログラム・抄録集：p. 16, 2004

治療すべき立場から

はじめに

血圧の分類は随時血圧によれば高血圧と正常血圧であるが、家庭血圧や24時間血圧を含めると、白衣高血圧および逆の仮面高血圧が加わる(図1)。これらは各々、随時血圧で高血圧および正常と判定される者の少なからぬ部分を占めており、診断と管理は重要な課題と考えられる。また、このような現象は治療中の高血圧患者においてもしばしば認められる。白衣高血圧

が有害か否かについては議論が続いており、仮面高血圧は臓器障害や予後が問題となっている。高血圧管理において家庭血圧を重視すれば、白衣高血圧は治療不要で、仮面高血圧は要治療となろう。しかし、それでよいのであろうか。このDEBATEでは両者とも治療すべきか、両者ともその必要はないかが問われているが、ここでは白衣高血圧と仮面高血圧はともに管理・治療すべきであるとの立場から述べていきたい。

白衣高血圧の概念

白衣高血圧とは、通常は正常血圧であるが診察室などの医療環境では常に高血圧を呈する状態である^{1,2)}。診断は繰り返しの血圧測定によりなされ、受診回数とともに血圧が低下する慣れの現象と区別する必要がある。その頻度は診断基準などにより異なるが、随時血圧による高血圧者の20%程度と考えられる^{1,3)}。

医療環境下の血圧上昇(白衣効果)は、白衣高血圧者に限らず真の高血圧者にも高頻度に認められる⁴⁾。その機序は明らかではないが、医療従事者とくに医師への、また血圧測定への、条件づけられた警鐘反応が重要と考えられている²⁾。しかし、白衣効果は受診前後

外来血圧	高	白衣高血圧	高血圧
	低	正常血圧	仮面高血圧
		低	高
		家庭血圧/24時間血圧	

図1 外来(随時)血圧と家庭あるいは24時間血圧による血圧分類

の血圧測定により判定されることは少なく、診察室での随時血圧と自由行動下血圧あるいは家庭血圧との差として評価されることが多い。後者の場合は、純粋な白衣効果の他に血圧の日内変動や生活習慣、薬剤などの影響を受けることに注意を要する。

白衣高血圧の臓器障害と予後

白衣高血圧が管理や治療を要するかどうかは、それが有害か無害にかかっている。この問題については議論が続いており、これまでの報告も白衣高血圧の臓器障害や予後は「正常血圧者と差はない」⁵⁻⁹⁾、「持続性高血圧に近い」¹⁰⁻¹⁴⁾、「その中間」¹⁵⁻¹⁹⁾などと一致していない。しかし、これらをまとめると、白衣高血圧者の臓器障害や予後は、持続性高血圧より良いが、正常血圧者より悪いと考えられる。

臓器障害に関しては、白衣高血圧者は正常血圧者に比較して左室肥大^{10,12,15,17)}や頸動脈肥厚¹¹⁾、微量アルブミン尿¹⁶⁾などを認めるという報告が多い。これらの報告の中には、白衣高血圧者の自由行動下血圧が対象の正常血圧者より高いものがあり、臓器障害もそれで説明できるかもしれない^{10,12,15,16)}。しかし、自由行動下血圧が対象者と同等の白衣高血圧者においても臓器障害がみられており^{11,17)}、白衣効果自体の関与が示唆される(図2)。白衣高血圧や白衣効果は臓器障害を伴わないとの報告もいくつかあるが^{5,6,8)}、少なくとも一部は臓器障害を有することを認識しておくべきであろう。

心血管系の臓器障害や予後は、随時血圧より自由行動下血圧や家庭血圧に強く関連することが示されており、白衣高血圧の予後は持続性高血圧より良好であろうと考えられる。VerdecchiaらによるPIUMA研究では、白衣高血圧群における平均3.2年の追跡期間中

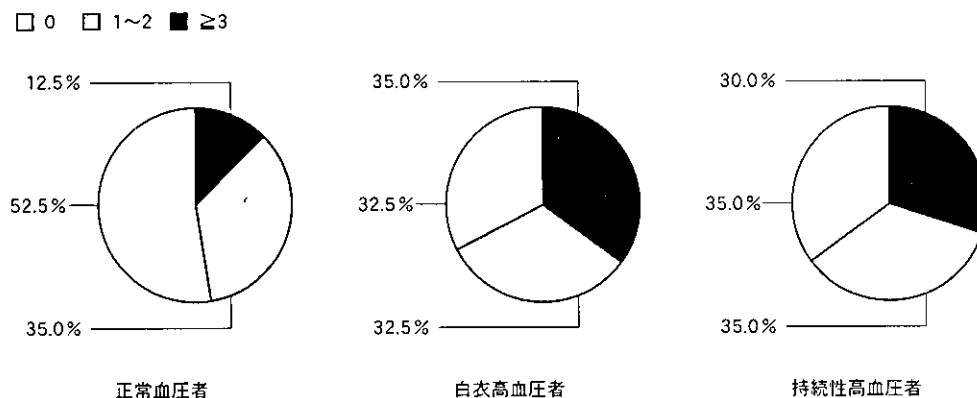


図2 正常血圧者、白衣高血圧者(日中血圧は正常血圧者と同等)、持続性高血圧者における頸動脈のプラークスコア (文献11より引用)

の心血管イベントは、持続性高血圧群より明らかに少なく、正常血圧者と同等であった(図3)⁷⁾。この結果は白衣高血圧は無害であることを示唆しており、治療は不要と考える根拠の1つになっていると思われる。

しかし、VerdecchiaらによるPIUMA研究を含む4つのコホート研究のより長期の追跡では、白衣高血

圧群の脳卒中発症は、はじめの5年程は正常血圧群と同等であるがその後増加し、10年後には持続性高血圧群をむしろ上回っている(図4)¹⁹⁾。同様に Gustavsen からも、10年間の追跡期間中の心血管イベントは、白衣高血圧者は正常血圧者より多く、持続性高血圧者に近いことを報告している¹⁴⁾。さらに、Strandberg らに

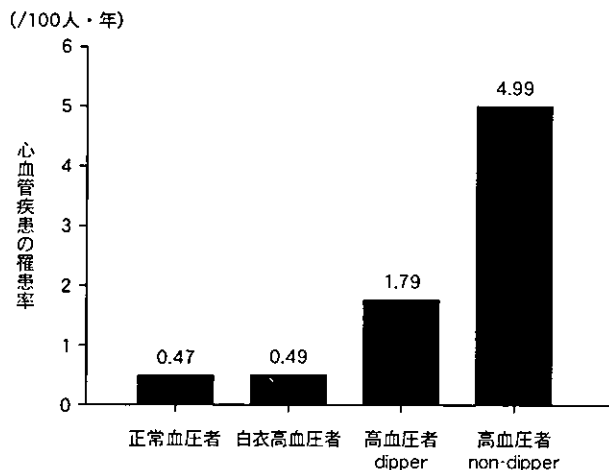


図3 PIUMA研究における正常血圧、白衣高血圧、高血圧 dipper、高血圧 non-dipper 各群における心血管疾患の発症頻度 (文献7より引用)

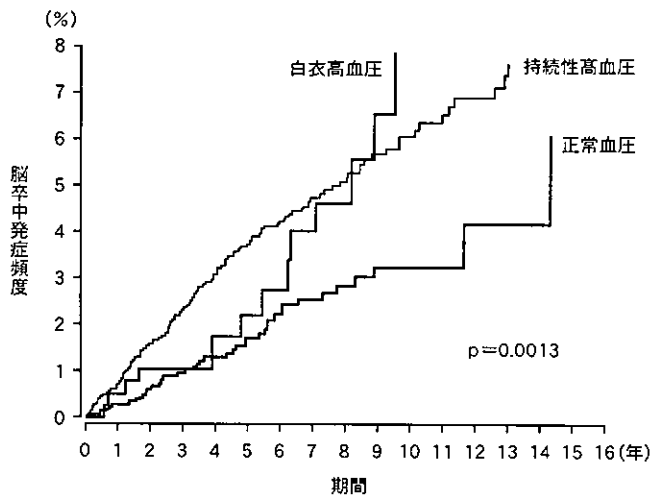


図4 4つのコホート研究を合わせて分析した正常血圧、白衣高血圧、持続性高血圧各群の脳卒中発症頻度 (文献19より引用)

よる 21 年間の前向き研究では、全死亡率は白衣高血圧群が正常血圧群や持続性高血圧群に比べて高いことが観察されている¹³⁾。

また、白衣高血圧者は真の高血圧に進展することが少くない(図 5)²⁰⁾。これが予後不良となる原因の一つであろう。白衣効果自体が高血圧を進行させるかど

うかは明らかではないが、白衣高血圧者は自由行動下血圧や家庭血圧は正常であるがやや高い場合が多い。このことも持続性高血圧への進展や臓器障害に関係していると考えられる。随時血圧による研究でも、正常高値血圧者は真の正常血圧者に比べて心血管予後が不良であることが示されている。

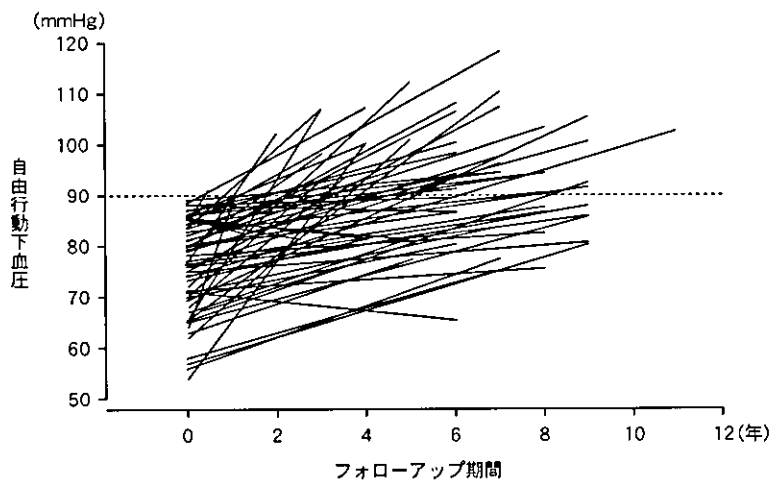
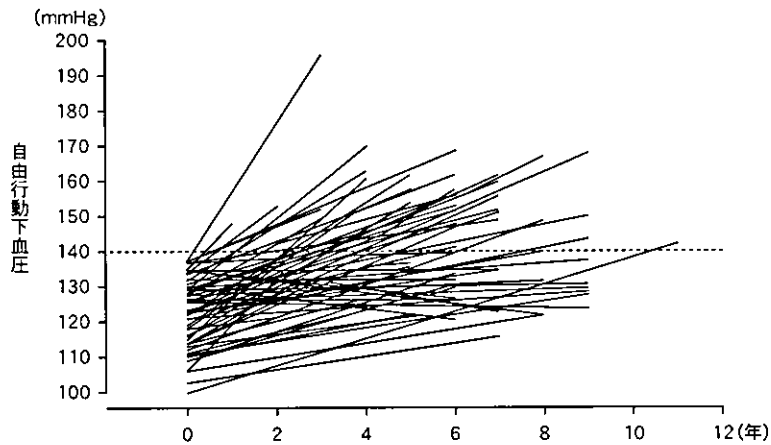


図 5 白衣高血圧者の自由行動下血圧の経過
(文献 20 より引用)

白衣高血圧の管理方針

これまで述べたように、白衣高血圧は無害ではなく、心血管リスクが高い病態として認識すべきであろう。それならば当然、放置することは許されず、管理・治療が必要と考えられる。ただし、すべての白衣高血圧者に薬物療法を勧めるものではない。

白衣高血圧の管理については、まず臓器障害の有無を評価する。それがなければ、非薬物療法(生活習慣改善)と家庭血圧測定を指導しながら経過観察を行えばよいであろう(表1)。臓器障害を伴う場合や、持続性高血圧(家庭血圧 135/85 mmHg 以上)に進展した場合は、降圧薬治療の適応となる。

非薬物療法の中では、バイオフィードバックなどのストレス管理による白衣効果の減弱が報告されている。降圧薬では α 遮断薬や β 遮断薬が効果的かもしれないが、白衣効果を薬物療法で消失させることは難しい。白衣高血圧に対する管理・治療が予後を改善することのエビデンスはなく、最適な方法の決定とともに今後の課題である。

表1 白衣高血圧の管理と治療

①繰り返しの外来および家庭血圧測定と臓器障害の評価
②臓器障害がなければ非薬物療法と経過観察
③臓器障害がある、または持続性高血圧に進展すれば薬物療法

仮面高血圧の概念

仮面高血圧とは、検診や外来での随時血圧は正常で、24時間血圧や家庭血圧は高値を呈する病態である²¹⁾。仮面高血圧の呼称は、本来は未治療の者におけるものであろうが、降圧治療中の患者においても用いられている。

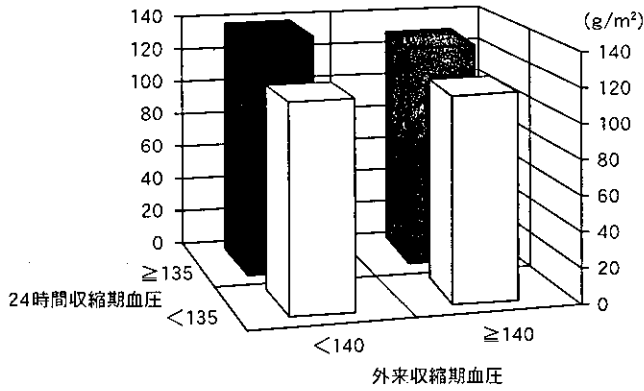
仮面高血圧の頻度は対象や診断基準により異なるが、検診で正常とされる者の約10%は仮面高血圧であると考えられる²²⁾。降圧治療中の者における仮面高血圧の頻度は約20%であり、治療中の高血圧患者のかなりの数は外来血圧が正常でも24時間血圧や家庭血圧は高いことになる²¹⁻²³⁾。

仮面高血圧の病態は解明されているわけではないが、ストレスや身体活動、飲酒、喫煙などの生活習慣や睡眠時無呼吸、自律神経障害、降圧薬などが関与すると考えられる。仮面高血圧者の臨床的特徴も明らかではないが、受診時の血圧は低いのに高血圧性の臓器障害を有する場合にはその可能性が高い。

仮面高血圧の臓器障害と予後

仮面高血圧者の臓器障害と予後が、最近明らかになってきた。Pickeringグループの未治療者における検討では、仮面高血圧者は持続性高血圧者と同等に心肥大や頸動脈プラークを伴っていた²⁴⁾。PAMELA研究においても、心肥大について類似の成績が示されている¹²⁾。われわれの治療中の患者における検討でも、仮面高血圧群の心重量、頸動脈壁厚、尿アルブミンは、正常血圧群や白衣高血圧群より高値で、持続性高血圧群よりむしろ高かった(図6)²³⁾。

左室肥大(左室重量係数)



頸動脈硬化(最大内膜中膜複合体厚)

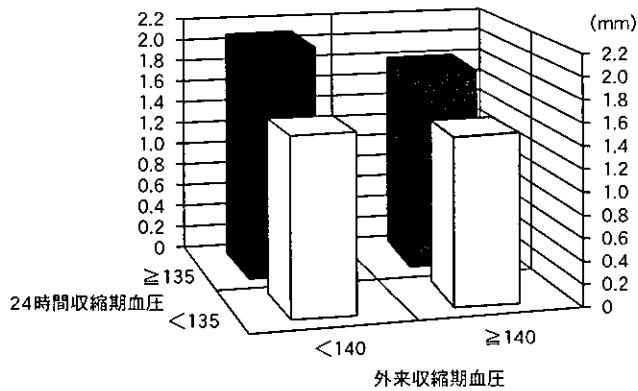


図6 治療中の高血圧患者におけるコントロール良好、白衣高血圧、仮面高血圧、持続性高血圧各群の左室重量係数と頸動脈内中膜厚 (文献23より引用)

仮面高血圧と予後については、未治療の仮面高血圧者における心血管イベントは正常血圧者より多く、持続性高血圧者に近いことが報告された(図7)²⁵⁾。治療中の高血圧患者においても、仮面高血圧群は正常血圧

群に比べて心血管イベントが多いことが示されている(図8)²⁶⁾。また治療中の高齢者において、仮面高血圧群の心血管イベントは持続性高血圧群をむしろ上回っていた²⁷⁾。

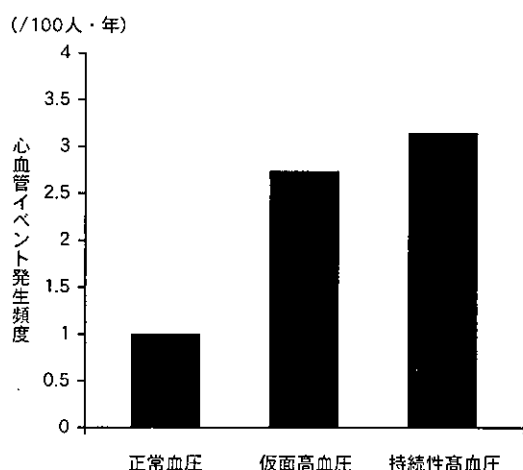


図7 高齢者の正常血圧、仮面高血圧、持続性高血圧各群における心血管イベントの頻度 (文献25より引用)

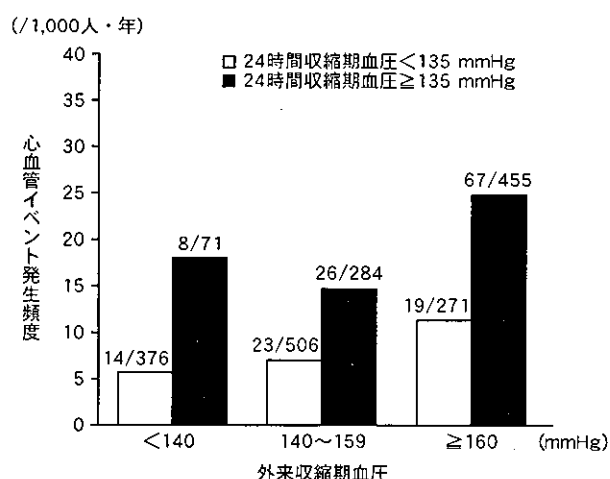


図8 外来血圧および24時間血圧で分けた治療中の高血圧患者における心血管イベントの頻度 (文献26より引用)
左から2番目が仮面高血圧群となる。

仮面高血圧の管理方針

このように仮面高血圧は臓器障害を伴うことが多く予後不良であり、その診断と治療は重要と考えられる。すなわち、仮面高血圧は治療すべきであり放置してはいけない。ただし、その治療効果についての介入研究によるエビデンスはまだ得られていない。

生活習慣の改善は、仮面高血圧の治療においても基本となろう。とくに飲酒や喫煙、ストレスは朝から日中の血圧上昇をきたしやすいことから、適切な対応が望まれる(表2)^{22,28)}。また、食塩の過剰摂取は夜間血圧を上昇させるので、その制限も重要と考えられる。

薬物治療については、24時間を通した血圧コントロールが重要となる。まず持続性の降圧薬の使用が基

本で、作用時間がやや短い薬剤を用いていた場合には変更を考慮する(表2)²²⁾。早朝高血圧を呈する場合には、降圧薬を夜に、あるいは朝と夜に服用するのも効果的と考えられる。モーニング・サージが著明な例やストレスが関与すると思われる例では、交感神経系の抑制薬がよい適応となろう。前者に対しては、 α 遮断薬や $\alpha\beta$ 遮断薬あるいは中枢性の交感神経抑制薬の夜の投薬が勧められる。夜間から早朝に血圧が上昇するタイプには、利尿薬も勧められる。

これらの方法を単独あるいは組み合わせて用いることにより、仮面高血圧をコントロールすることができるとであろう。ただし、家庭血圧を基準にする場合には、血圧計の精度や測定法についての注意と確認を要する。

表2 仮面高血圧の管理と治療

- | |
|--|
| ①繰り返しの外来および家庭血圧測定と臓器障害の評価
②生活習慣に注意(飲酒, 喫煙, ストレス)
③長時間作用性の降圧薬の使用
④降圧薬を夜に用いる
⑤交感神経系の抑制(α 遮断薬, β 遮断薬)
⑥体液量のコントロール(利尿薬) |
|--|

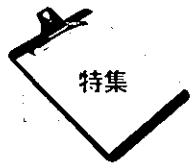
おわりに

白衣高血圧と仮面高血圧の病態や予後, 管理方針について述べた。両者ともに管理が必要であり, 放置すべきでないことは明らかであろう。治療に関しては, 非薬物療法はともに行われるべきで, 薬物療法は仮面高血圧では重要であり, 白衣高血圧ではその適応は限られると考えられる。これらの随時血圧では診断できない病態の頻度は高く, とくに仮面高血圧者は検診や外来では正常血圧と判定されるために治療を受けず予後不良となると考えられる。したがって診断がきわめて重要であり, 高血圧者のみでなく正常者も含めた家庭血圧測定の啓蒙と普及が強く望まれる。

◎文 献

- Pickering TG: White coat hypertension. In: "Hypertension; Pathophysiology, Diagnosis, and Management". (Laragh JH, Brenner BM, ed.) Raven Press, New York, 1995, pp.1913-1927.
- 河野雄平, 瀧下修一: 白衣高血圧はなぜ生じるか. 循環器科 1996; 40: 113-116.
- 小原 拓, 大久保孝義, 今井 潤: 衣高血圧, 仮面高血圧の定義と頻度. 血圧 2004; 11: 783-787.
- 河野雄平: 高血圧患者の白衣現象. 血圧 1996; 3: 563-568.
- Gosse P, Promax H, Durandet P, et al: 'White coat' hypertension. No harm for the heart. *Hypertension* 1993; 22: 766-770.
- Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, et al: Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31: 57-63.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
- Kario K, Shimada K, Schwartz JE, et al: Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 238-245.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al: Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 876-881.
- Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, et al: Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. *Hypertension* 1993; 22: 826-831.
- Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrrell K, et al: White-coat hypertension and carotid artery atherosclerosis: a matching study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1507-1512.
- Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al: Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] study. *Circulation*

- 2001 ; 104 : 1385-1392.
- 13) Strandberg TE, Salomaa V : White coat effect, blood pressure and mortality in men : prospective cohort study. *Eur Heart J* 2000 ; 21 : 1714-1718.
 - 14) Gustavsen PH, Hoegholm A, Bang LE, et al : White coat hypertension is a cardiovascular risk factor : a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003 ; 17 : 811-817.
 - 15) Cardillo C, De Felice F, Campia U, et al : Psychophysiological reactivity and cardiac end-organ changes in white coat hypertension. *Hypertension* 1993 ; 21 : 836-844.
 - 16) Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, et al : Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension* 1994 ; 24 : 101-105.
 - 17) Muscholl MW, Hense HW, Brockel U, et al : Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension : cross sectional survey. *BMJ* 1998 ; 317 : 565-570.
 - 18) Grandi AM, Broggi R, Colombo S, et al : Left ventricular changes in isolated office hypertension : a blood pressure-matched comparison with normotension and sustained hypertension. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2677-2681.
 - 19) Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al : Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005 ; 45 : 203-208.
 - 20) Bidlingmeyer I, Burnier M, Bidlingmeyer M, et al : Isolated office hypertension : a prehypertensive state? *J Hypertens* 1996 ; 14 : 327-332.
 - 21) Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al : Masked hypertension. *Hypertension* 2002 ; 40 : 795-796.
 - 22) 河野雄平 : 仮面高血圧 : その診断と治療. *EBM ジャーナル* 2005 ; 6 : 226-228.
 - 23) 堀尾武史, 河野雄平 : 降圧療法からみた夜間・早朝血圧. *BIO Clinica* 2005 ; 20 : 136-141.
 - 24) Liu JE, Roman MJ, Pini R, et al : Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 564-572.
 - 25) Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, et al : Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003 ; 107 : 1297-1302.
 - 26) Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al : Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2407-2415.
 - 27) Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al : Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004 ; 291 : 1342-1349.
 - 28) Kawano Y, Omae T : Lifestyle modifications in the management of hypertension : benefits and limitations. *CVD Prevention* 1998 ; 1 : 336-346.



トピック

仮面高血圧：その診断と治療

河野雄平 Kawano Yuhei 国立循環器病センター高血圧腎臓内科

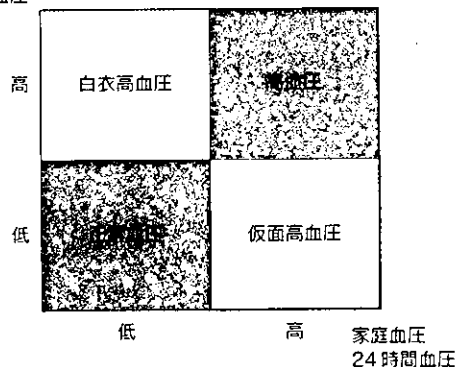
検診時や外来受診時に測定された血圧は、日常生活における血圧と大きく異なる場合が少なくない。受診時に高血圧を呈し通常の血圧は正常である白衣高血圧はよく知られているが、最近これとは逆の仮面高血圧 (masked hypertension) が臓器障害や予後との関連から注目されている。また、仮面高血圧は治療中の高血圧患者でもしばしば認められる。

本稿では、仮面高血圧の診断と治療について、これまでに得られたエビデンスを含めて概説する。

仮面高血圧の概念と診断

仮面高血圧とは、検診や外来での随時血圧は正常で、24時間血圧や家庭血圧は高値を呈する病態である^①。この用語は、Pickeringらによるが²、同じ概念は以前より逆白衣高血圧 (reverse white-coat hypertension) や白衣正常血圧 (white-coat normotension) とよばれていた。また最近では、

外来血圧



① 外来血圧と家庭あるいは24時間血圧による血圧分類

孤立性自由行動下高血圧 (isolated ambulatory hypertension) ともよばれる。仮面高血圧の呼称は、本来は未治療の者におけるものであるが、降圧治療中の患者においても用いられている。

仮面高血圧の頻度は、対象や診断基準により異なるが、外来血圧が正常な未治療者の10~30%程度と報告されている² (Level 3)。すなわち、検診で正常とされる者の少なくとも10%は仮面高血圧であると考えられる。降圧治療中の者における仮面高血圧の頻度も10~30%であり² (Level 3)、治療中の高血圧患者の20%近くは外来血圧が正常でも24時間血圧や家庭血圧は高いことになる。

仮面高血圧の診断は、24時間血圧あるいは家庭血圧の測定なしではなされえない。実際の診療においては、自由行動下24時間血圧測定 (ABPM) はあまり実用的ではなく、家庭血圧測定で十分と考えられる。診断基準は、随時血圧が140/90 mmHg未満で、家庭血圧あるいはABPMでの日中血圧が135/85 mmHg以上としてよいであろう。24時間血圧では、125/80 mmHg以上や135/85 mmHg以上とされている。家庭血圧を用いる場合には、繰り返しの測定により診断する必要がある。

仮面高血圧の病態と予後

仮面高血圧の病態は解明されているわけではないが、いくつかの機序が考えられる³。早朝高血圧を呈する者は多く、飲酒などの生活習慣や降圧薬との関係がその機序として考えられる。日中の血圧が高