

200500290A

厚生労働科学研究研究費補助金  
長寿科学研究事業

家庭血圧を用いた高齢者高血圧の早朝血圧と  
その変動性の評価と管理法の確立に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 苅尾 七臣

平成18(2006)年 4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 家庭血圧を用いた高齢者高血圧の早朝血圧とその変動性の評価と  
管理法の確立に関する研究…………… 1  
    苅尾七臣  
    (資料) 起立性血圧変動の 2 週間の再現性…………… 2

### II. 分担研究報告

1. 早朝高血圧における就寝前ドキサゾシン投与による仮面早朝  
高血圧の改善度について…………… 3  
    島田和幸
2. 動脈スティフネスの改善と早朝高血圧の改善との  
関連について…………… 4  
    三橋武司
3. 家庭血圧を用いた高齢者高血圧の早朝血圧とその変動性の評価  
管理法の確立に関する研究： 血圧変動性とその臨床的意義  
石川鎮清…………… 5
4. 地域超高齢者における 24 時間脈圧と認知機能の関連について  
星出 聡…………… 6
5. 家庭血圧にて評価した脈圧の脳性利尿ペプチド (BNP) と尿中微量  
アルブミン (UAR) に対する年齢特異的影響…………… 7  
    江口和男

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 8～11

厚生労働科学研究研究費補助金(長寿科学特別研究事業)

総括研究報告書

家庭血圧を用いた高齢者高血圧の早朝血圧とその変動性の評価と  
管理法の確立に関する研究

主任研究者 苅尾 七臣 自治医科大学循環器内科教授

**研究要旨：**新規に開発した起立性血圧調節障害を評価する家庭血圧計を用いて、家庭での起立性血圧変動を評価したところ、従来から行われている Head up tilting (HUT)試験とで評価した起立性血圧変動と強い相関を認めた。

**A. 研究目的**

降圧療法中の高齢者高血圧患者を対象に、著者らが開発した起立性血圧調節障害を評価する家庭血圧計(特許申請中：出願番号2002-307787)を用いて、家庭での起立性血圧調節障害の再現性を検討し、更に起立性血圧調節障害の評価をするために従来から行われている Head up tilting (HUT)試験との再現性を検討し、本血圧計の有用性を評価する。

**B. 研究方法**

高血圧患者 65 名において HUT 試験で起立性血圧変動を評価し、その後、新規家庭血圧計で 2 週間、家庭血圧を測定した。HUT 試験は、臥位 10 分後、70° tilt を行い、臥位 SBP とし tilt 時 6~10 分の平均 SBP を tilt SBP とし、tilt SBP から臥位 SBP を引いたものを HUT 試験での起立性血圧変動とした。新規家庭血圧計にて朝、夕また座位、立位 1 回目、2 回目の 2 週間の SBP を平均し、立位 SBP から座位 SBP を引いたものを家庭血圧での起立性血圧変動とした。

**C. 研究結果**

家庭血圧による 2 週間連続測定の起立性血圧変動異常は再現性よく認められた。家庭血圧による起立性血圧変動と、HUT 試験の血圧変動の関係は、家庭血圧のどのパラメーターを用いても有意に HUT 試験との相関を認めた。また、外来で新規血圧計を用いて起立性血圧変動をみた場合でも、HUT 試験の血圧変動と相関を認めた(表)。

**D. 考察**

従来より、起立性血圧変動は、HUT 試験を用いて評価されている。しかしながら、HUT 試験は、煩雑さを伴うことが多い。一方で、近年、高血圧診療において家庭血圧の重要性が示されており、外来血圧よりも心血管イベントの関連が報告されている。今回、新規血圧計を用いて、家庭での起立性血圧変動と外来での血圧変動が簡易的に評価ができ、再現性もよく、その血圧変動

は HUT 試験のそれと相関を認めた。この新規家庭血圧計を用いた起立性血圧変動異常は、今後の高血圧診療に有用な測定機器となる可能性がある。したがって、高血圧診療にあたっては、従来の外来血圧、家庭血圧レベルだけでなく起立時の血圧変動異常も考慮したきめ細かな診療が必要であるかもしれない。

**E. 結論**

高血圧診療時には、家庭血圧モニタリングを用いて、起立時の血圧変動を評価することにより、より有効な個別療法が可能になると思われる

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

**I. 研究協力者**

星出 聡 (自治医科大学循環器内科)

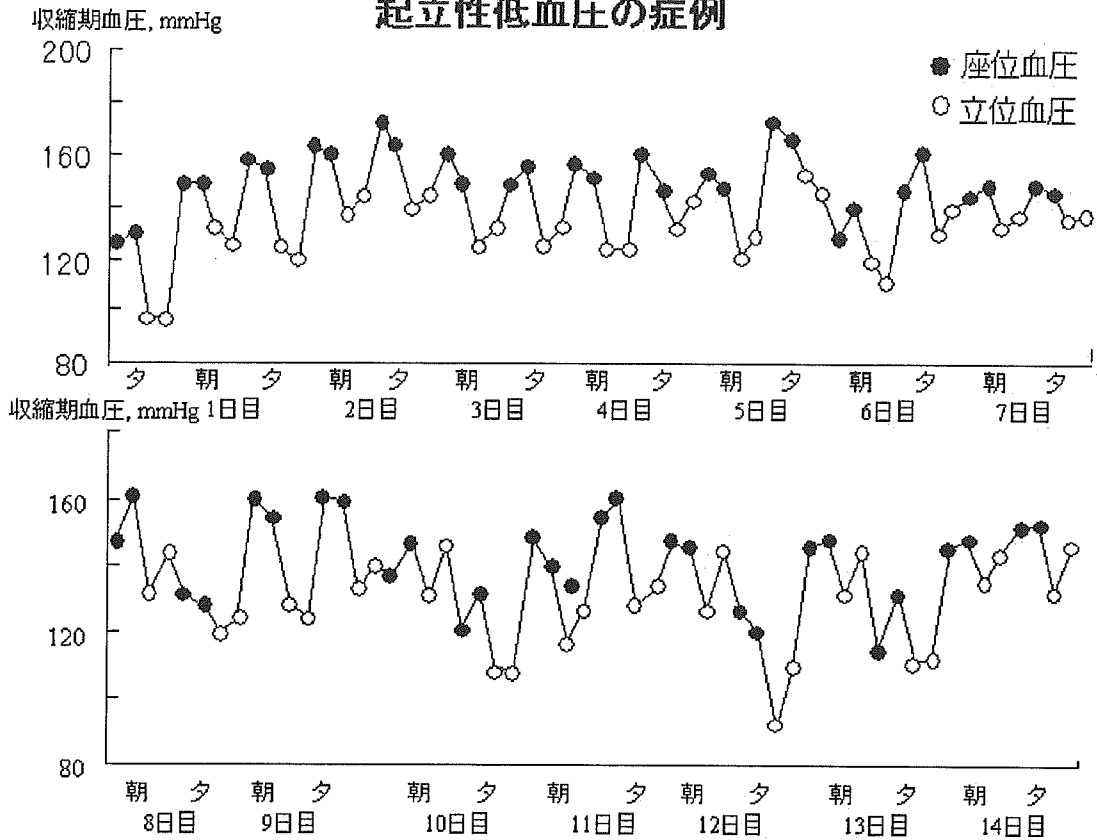
家庭血圧計における起立性血圧変動とHead-up tilt試験における起立性血圧変動の相関関係

朝	立位1回目 SBP	- 座位1回目 SBP	HUT試験	
			起立性血圧変動	
			0.44	**
		- 座位2回目 SBP	0.41	*
	立位2回目 SBP	- 座位1回目 SBP	0.44	**
		- 座位2回目 SBP	0.49	**
夕	立位1回目 SBP	- 座位1回目 SBP	0.37	*
		- 座位2回目 SBP	0.39	*
	立位2回目 SBP	- 座位1回目 SBP	0.56	**
		- 座位2回目 SBP	0.58	**
外来	立位1回目 SBP	- 座位1回目 SBP	0.36	*
		- 座位2回目 SBP	0.42	**
	立位2回目 SBP	- 座位1回目 SBP	0.51	**
		- 座位2回目 SBP	0.55	**

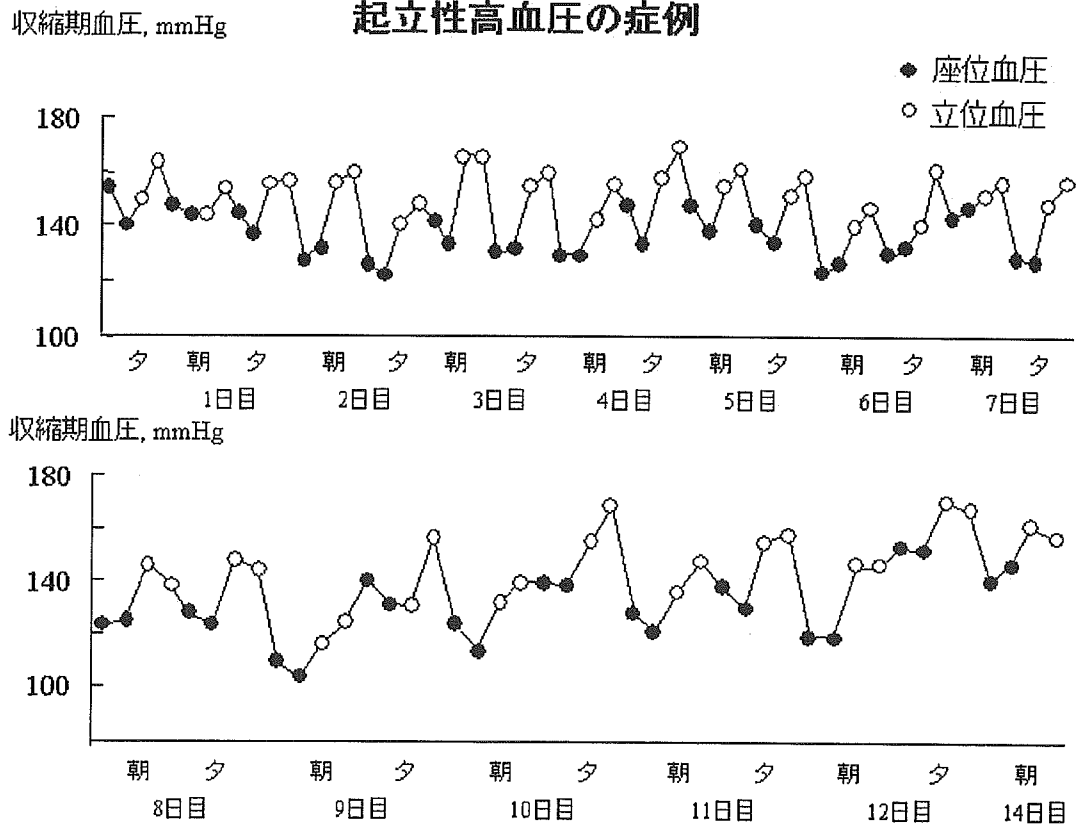
\*p<0.005, \*\*p<0.001

# 起立性血圧変動の2週間の再現性

## 起立性低血圧の症例



## 起立性高血圧の症例



早朝高血圧における就寝前ドキサゾシン投与による仮面早朝高血圧の改善度について

分担研究者 島田和幸 自治医科大学循環器内科主任教授

**研究要旨：**家庭血圧モニタリングにおいて、早朝高血圧患者における仮面早朝高血圧の頻度は17.2%であり、6ヶ月間の再現性は25.9%であった。そのため仮面早朝高血圧の診断には慎重を要するものの、就寝前のドキサゾシン投与は仮面早朝高血圧の頻度を低下させ有用であると思われる。持続性高血圧患者に就寝前のドキサゾシン投与をしたのちに仮面早朝高血圧に移行する患者がおり注意を要する。

A. 研究目的

外来血圧が良好にコントロールされていても早朝血圧が高値である仮面高血圧は心血管イベントや高血圧性臓器障害のリスクであると考えられている。我々は $\alpha$ 遮断薬のドキサゾシンを就寝前投与し仮面早朝高血圧がどの程度改善するかを検討した。

B. 研究方法

Japan morning surge-1 研究に参加した早朝家庭収縮期血圧135mmHg以上であった外来高血圧患者611名を対象とした。本解析では登録時の外来血圧の得られら609名で検討を行った。対象者は無作為にドキサゾシン内服による早朝血圧の厳格治療群(308名)とそのまま治療を継続した通常治療群(303名)に振り分けた。6ヶ月間の追跡を行い、厳格治療群はドキサゾシン投与で目標の早朝血圧に達しない場合に就寝前 $\beta$ 遮断薬が追加した。解析はintention-to-treatによって解析した。

C. 研究結果

登録時データが得られた609名の中で、105名(17.2%)が仮面早朝高血圧、504名(82.8%)が持続性高血圧(外来血圧 $>140$ mmHg)であった。仮面早朝高血圧と持続性高血圧の間には明らかな差が見られなかった。仮面高血圧54名と持続性高血圧248名が通常治療群に、仮面高血圧51名と持続性高血圧256名が厳格治療群に割り付けられた。通常治療群の仮面高血圧患者(54名)が6ヶ月後には正常血圧12名(22.2%)、白衣高血圧8名(14.8%)、仮面早朝高血圧群14名(25.9%)、持続性高血圧群20名(37.0%)に移行した。6ヶ月間の仮面早朝高血圧の診断の再現性は25.9%であった。

厳格治療群では、登録時に仮面高血圧であった患者(51名)のうち18名(35.3%)が正常血圧へ、4名(7.8%)が白衣高血圧(早朝血圧 $<135$ mmHg、外来収縮期血圧 $>140$ mmHg)へ、12名(23.5%)が持続性高血圧へと移行した。厳格治療によっても仮面早朝高血圧が継続したものは14名(33.3%)であった。結果として、厳格治療によって仮面早朝高血圧の改善度が通常治療群に比べて13.1%に上昇した。持続

性高血圧の患者では厳格治療群(256名)において56名(21.9%)が正常血圧に、53名(20.7%)が仮面早朝高血圧に、47名(18.4%)が白衣高血圧に移行した。厳格治療によっても持続性高血圧が持続した患者は100名(39.1%)であった。

D. 考察

家庭血圧における仮面早朝高血圧の再現性は25.9%であり仮面高血圧の診断には慎重を要する。季節変動や測定を繰り返すことによる降圧などを考慮する必要があるものと思われる。仮面早朝高血圧群では就寝前ドキサゾシン投与で35.3%の患者が正常血圧化し、就寝前ドキサゾシン投与の仮面早朝高血圧への有効性を示唆させる。また、持続性高血圧群から仮面早朝高血圧に移行した患者もあり、高血圧性臓器障害のリスクの変化を今後検討していく必要がある。

E. 結論

家庭血圧における仮面早朝高血圧の診断の再現性は低いものの、就寝前のドキサゾシン投与は仮面早朝高血圧を改善させる上で有用であると思われる。

F. 研究発表：なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし。

H. 研究協力者

石川譲治(自治医科大学循環器内科)

動脈スティフネスの改善と早朝高血圧の改善との関連について

分担研究者 三橋武司 自治医科大学循環器内科助教授

**研究要旨** 高齢者高血圧患者を対象に、アムロジピンを6ヶ月間投与し、その前後で brachial-ankle pulse wave velocity(baPWV)と外来血圧、家庭血圧（早朝、就寝前血圧）とを測定した。baPWVの減少度は早朝血圧の降圧度と最も関連しており、早朝高血圧の治療が動脈スティフネスの改善させる可能性が考えられた。

A. 研究目的

早朝高血圧と、動脈スティフネスはともに心血管系リスクとなることが知られている。しかし、動脈スティフネスの改善と血圧値の変化がどの様に関連しているかは明らかではない。本研究では降圧療法による動脈スティフネスの改善と、各血圧値の変化量との関係を調べた。

B. 研究方法

92人の本態高血圧患者（外来血圧140/90mmHg以上）を対象に、アムロジピン(5mg)を6ヶ月間投与し、その前後で外来血圧、家庭血圧（4日間、早朝、就寝前2回ずつ）、及びbaPWV(form PWV/ABI<sup>®</sup>)を測定した。

C. 研究結果

ベースライン時のbaPWVは、早朝血圧、就寝血圧、外来血圧のそれぞれに有意な相関を認めた。アムロジピン投与から6ヶ月後に、外来収縮期血圧(160±14→146±11mmHg, p<0.0001)、早朝収縮期血圧(158±17→139±13mmHg, p<0.0001)、就寝前収縮期血圧(145±17→131±14mmHg, p<0.0001)、及びbaPWV(2141±426→1888±385cm/sec, p<0.0001)は有意な低下を認めた。baPWVの減少度は早朝収縮期血圧の降圧度に有意に相関(r=0.59, p<0.0001)していたが、外来収縮期血圧、就寝前収縮期血圧の降圧度とは

有意な相関は認めなかった。PWV測定時の収縮期血圧で補正した後も、baPWVの減少度と早朝収縮期血圧の降圧度は有意な相関を認めた(r=0.46, p<0.0001)。

D. 考察

動脈スティフネスの指標であるbaPWVはアムロジピン投与により改善したが、その改善度は他の血圧値の降圧度と比較して、早朝血圧の降圧度と最も強く関連していた。早朝血圧をターゲットにした降圧療法が、動脈スティフネスを効果的に改善させる可能性が示唆された。

E. 結論

動脈スティフネスの改善は、早朝高血圧の降圧度と最も強く関連していた。

F. 研究発表 未

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

I. 研究協力者

福富基城（山口県立総合医療センター）

家庭血圧を用いた高齢者高血圧の早朝血圧とその変動性の評価と管理法の確立に  
関する研究： 血圧変動性とその臨床的意義

分担研究者 石川鎮清 自治医科大学地域医療学講師

**研究要旨** 早朝血圧レベルが高い治療中高血圧患者を対象に、座位にて1機会に2回連続、早朝、就床前の1日2回、3日間の計12回、家庭血圧のモニタリングを行った。12回分の収縮期血圧の標準偏差(SD)を血圧変動性と定義して、血圧変動性と臓器障害との関連を検討した。血圧変動性は高血圧性心負荷の指標である脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)レベルと有意な正相関を示した。高血圧診療時に家庭血圧モニタリングを用い、血圧変動性を評価することで臓器障害を予測することが可能である。

**A. 研究目的**

早朝血圧レベルが高い治療中高血圧患者において、座位にて早朝と就寝時に家庭血圧モニタリングを行い、収縮期血圧の標準偏差(SD)を血圧変動性と定義して、血圧変動性と臓器障害との関連を検討した。

**B. 研究方法**

早朝血圧レベルが高い(早朝座位収縮期血圧 $\geq 135$ mmHg)治療中高血圧患者611名を対象に、座位(2回)にて家庭血圧(早朝と就寝時)を3日間、計12回測定し、その収縮期血圧の標準偏差(SD)を血圧変動性と定義した。倫理面に配慮し、登録後、対象高血圧患者をIDで匿名化した。

**C. 研究結果**

血圧変動性はBNPと有意な正の相関を示した( $r=0.24$ ,  $p<0.001$ )。次に、血圧変動性を4分位した。4群間において、変動性が大きくなるにつれ有意に年齢も高くなっていた。4群間において収縮期血圧に差は認めなかった。Polynomial contrast testでは4群とBNPとの間に有意な線形関係を認めた( $p<0.001$ )。さらに、年齢で補正しても、有意な線形関係は保たれた( $p=0.028$ )。

**D. 考察**

12回測定された収縮期血圧で定義した「血圧変動性」は治療中高血圧患者において、高血圧性心負荷が増大していた。この関連は年齢とは独立していた。現在まで、24時間血圧や外来血圧での血圧変動性が臓器障害や予後と関連するとの報告はあったが、家庭血圧の変動性については報告がなかった。本成績は家庭血圧の変動性においても臓器障害と関連することが示された。大きな変動性は動脈硬化や降圧薬の不十分な状態を反映していると考えられ、より厳格な血圧管理を行う必要性が示唆される。

**E. 結論**

家庭血圧12回分の収縮期血圧の標準偏差で定義した「血圧変動性」が増大していると、高血圧性心負荷リスクは増加している。

**G. 研究発表** 第70回日本循環器学会総会

**H. 知的財産権の出願・登録状況** なし

**I. 研究協力者**

柴崎誠一(岩国市立美和病院内科)

## 地域超高齢者における 24 時間脈圧と認知機能の関連について

分担研究者 星出 聡 自治医科大学循環器内科助手

研究要旨：80 歳以上の地域超高齢者の 24 時間脈圧と認知機能との関連を調べることを目的とした。24 時間脈圧は  $62.1+12.7\text{mmHg}$  であり、Mini-mental state examination の平均値は 23.1 ポイントであった。24 時間脈圧を 3 分位にわけると 24 時間脈圧の増加と MMSE の低下は有意な関連があり、24 時間脈圧低下は認知機能低下の危険因子であることが示唆された。

### A. 研究目的

高齢者における脈圧が臓器障害や認知機能低下と関連があるとの報告は過去にみられるが、80 歳以上の超高齢者における脈圧と認知機能低下を検討した報告は過去にない。80 歳以上の超高齢者においても脈圧の低下が認知機能低下と関連があるかどうかを 24 時間脈圧を用いて検討することを目的とした。

### B. 研究方法

熊野市立紀和診療所に外来定期通院中の超高齢者 101 名を対象とした。対象の平均年齢は 84 歳であった。101 名の対象全員に 24 時間血圧測定および Mini-mental state examination(MMSE)を施行した。24 時間脈圧値と MMSE 値の関連を検討した。

### C. 研究結果

24 時間平均血圧は  $138.1 \pm 17.6/75.9 \pm 8.0 \text{ mmHg}$  であり、24 時間脈圧の平均値は  $62.1+12.7\text{mmHg}$  であった。MMSE の平均値は 23.1 ポイントであった。24 脈圧を 3 分位に分けると、24 時間脈圧の増加と MMSE の低下は有意な関連があった。この関連は 24 時間平均血圧で補正後も有意な関連であった。

### D. 考察

80 歳以上の高齢者は通常の高齢者と異なり、降圧療法が生命予後の改善に寄与しない可能性もあり、80 歳以下の高齢者とは異なる対象であると捉える必要がある。脈圧が臓器障害の危険因子であることは広く知られているが、80 歳以上の超高齢者においても認知機能低下と関連があるとの報告はない。今回の研究により、80 歳以上でも脈圧の高値は認知機能をはじめとする臓器障害と有意な関連を持つ可能性が示唆され、認知機能防止の観点からもこれら超高齢者への降圧療法の意義がある可能性がある。さらに、今後は簡易的に測定可能である家庭血圧を用いた検討も必要であろう。

### E. 結論

地域超高齢者の 24 時間脈圧は認知機能低下と関連がある。

### F. 研究発表：なし。

### G. 知的財産権の出願・登録状況：なし。

### H. 研究協力者

坂倉建一(熊野市立紀和診療所)



家庭血圧にて評価した脈圧の脳性利尿ペプチド（BNP）と尿中微量アルブミン（UAR）に対する年齢特異的影響

分担研究者 江口 和男 自治医科大学循環器内科助手

**研究要旨** 脈圧（PP：収縮期血圧－拡張期血圧）は特に高齢者における心血管疾患を予測する上で有用であることが報告されているが75歳以上の後期高齢者でどの程度高血圧性の臓器障害と関連しているかはよくわかっていない。治療中かつ早朝の高血圧を示す高血圧患者において、PPは年齢が67歳～75歳の群においてのみBNPと関連し、67歳未満の群でのみUARと関連が見られた。76歳以上の後期高齢者においては血清クレアチニンがBNP,UARの唯一の予測因子であった。

A. 研究目的

75歳以上の後期高齢者でどの程度高血圧性の臓器障害と関連しているかはよくわかっていない。我々は治療中の高血圧患者を対象に脈圧と臓器障害の関係を年齢別に評価した。

B. 研究方法

降圧治療中かつ家庭で自己測定した血圧が135mmHg以上であった高血圧患者611名を対象とした。ペースライン時の血漿脳性利尿ペプチド（BNP）、尿中微量アルブミン（UAR）、外来血圧、家庭血圧の関連性を解析に用いた。対象者を年齢の3分位で3群に分類した [第1群：年齢67歳未満（n=199）；第2群：年齢67～75歳（n=217）；第3群：年齢76歳以上（n=195）]。それぞれのグループにおいてPPの3分位によって更に3群にわけた（合計9群）。

C. 研究結果

多変量解析の結果、第1、2群において、BNPとUARは早朝および就寝前のPPと関連していた。早朝、就寝前の収縮期血圧（SBP）／拡張期血圧（DBP）をPPの代わりに同じモデルに用いたところ、早朝SBP/DBP（ $\beta=0.168/-0.211$ ,  $P=0.037/0.020$ ）と

就寝前 SBP/DBP（ $\beta=0.195/-0.238$ ,  $P=0.034/0.014$ ）がBNPと関連していたのは第2群のみで、早朝SBP/DBP（ $\beta=0.254/-0.217$ ,  $P=0.001/0.008$ ）がUARと関連していたのは第1群のみであった。第3群においては、唯一血清クレアチニン濃度のみがBNP（ $\beta=0.243$ ,  $P=0.001$ ）およびUAR（ $\beta=0.287$ ,  $P<0.001$ ）と有意に関連していた。

D. 考察

脈圧は特に高齢者における心血管疾患を予測する上で有用であることが報告されているが、超高齢者では臓器障害との関連が少ない。

E. 結論

治療中かつ早朝の高血圧を示す高血圧患者において、PPは年齢が67歳～75歳の群においてのみBNPと関連し、67歳未満の群でのみUARと関連が見られた。76歳以上の後期高齢者においては血清クレアチニンがBNP,UARの唯一の予測因子であった。

F. 研究発表 2006年10月国際高血圧学会で発表予定

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
苅尾 七臣 島田 和幸 松尾 武文	日本人高血圧の 自由行動下血圧と 循環器疾患	苅尾 七臣	THERAPEUTIC RESEACH	ライフ サイエンス 出版	東京	2005	2333～ 2392
苅尾 七臣	早朝高血圧の リスクマネジメント	苅尾 七臣	早朝高血圧の リスクマネジメント	TECHNOMICS	東京	2005	1～80

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eguchi K. Kario K. et al.	Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodeling in hypertensive patients.	Am J Hypertens	18	23-29	2005
Verdecchia P. Kario K. et al.	Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension.	Hypertension	45	203-208	2005
Kario K.	Time for focus on morning hypertension. Pitfall of current antihypertensive medication	Am J Hypertension	18	149-151	2005
Kario K.	Hypertension and its clinical implications for morning renin-angiotensin system control.	Renin Angiotensin System in Cardiovascular Medicine	1	16-20	2005
Kario K.	Circadian blood pressure rhythm: implications for cardiovascular mortality and morbidity	Renin Angiotensin System in Cardiovascular Medicine	2	2-5	2005

Kario K.	Morning surge and variability in blood pressure: A new therapeutic target?	Hypertension	45	485-486	2005
Kario K. et al.	Diabetic brain damage in hypertension: Role of renin-angiotensin system.	Hypertension	45	887-893	2005
Ishikawa J. Kario K. et al.	Determinants of exaggerated difference in morning and evening blood pressure measured by self-measured blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients: Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) Study.	Am J Hypertens	18	958-965	2005
Matsuo T. Kario K. et al.	Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome.	Thromb Res.	115	475-481	2005
Hoshide S. Kario K. et al.	Marked elevation of the ST segment in cerebellar hemorrhage.	J Am Geriat Soc	53	1837-1839	2005
Eguchi K. Kario K. et al.	Nocturnal hypoxia is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population	Am J Hypertens	18	1489-1495	2005
Hoshide S. Kario K. et al.	Altered aortic properties in elderly orthostatic hypertension	Hypertens Res	28	15-19	2005

Kaneda R. Kario K. et al.	Morning blood pressure hyperreactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population	Am J Hypertens	18	1528-1533	2005
Kario K. et al.	A case of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by transient hypercoagulable state induced by infection	Hypertens Res	28	619-623	2005
Kaneda R. Kario K. et al.	Loss of diurnal rhythms of blood pressure and heart rate due to high fat feeding	Am J Hypertens.	18	1327-1328	2005
Hirashima C. Kario K. et al.	Establishing reference values for both total soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and free placental growth factor in pregnant women	Hypertens Res	28	727-732	2005
Kario K.	Morning hypertension: A pitfall of current hypertensive management	Japan Medical Association Journal	48	234-240	2005
Kario K. et al.	Management of cardiovascular risk in disaster: Jichi Medical School (JMS) Proposal 2004.	Japan Medical Association Journal	48	363-376	2005
Kario K.	"Cocktail" antihypertensive chronotherapy for perfect control of morning hypertension in diabetic patients.	Internal Medicine	44 (12)	1211-1212	2005

Matsui Y. Kario K. et al.	Smoking and antihypertensive medication : interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness.	Hypertens Res	28	631-638	2005
Ishikawa J. Kario K.	American Heart Association Scientific Sessions 2004: Brain and heart.	Expert Rev Cardiovasc Ther	3	11-14	2005
Kario K.	Caution for winter morning surge in blood pressure. A possible link with cardiovascular risk in the elderly.	Hypertension.	47	139-140	2006

## 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 荻尾七臣

教授 島田和幸

兵庫県立淡路病院

名誉院長 松尾武文

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

## 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

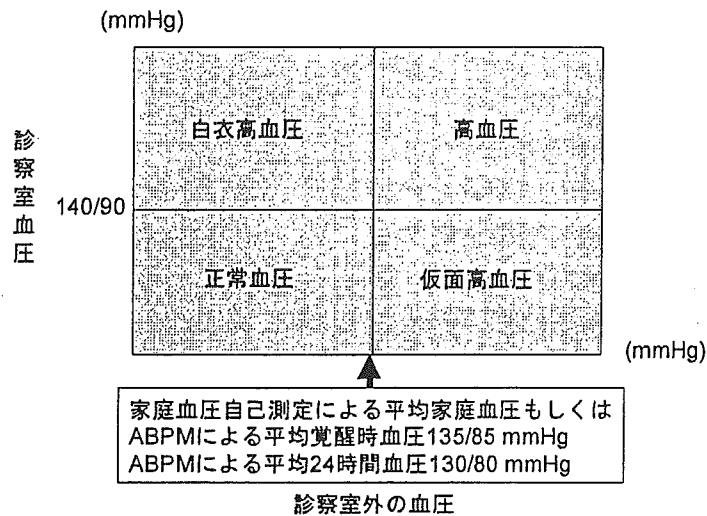


図1 診察室外血圧と診察室血圧から得られる血圧分類

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」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、家庭にお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。家庭血圧測定はいつ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。一つは頻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