

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³⁴⁾。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)¹⁷⁾、微量アルブミン排泄量も軽度であった³⁵⁾。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³⁶⁾、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³⁷⁾。

(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^{12,15,17)}。

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)¹⁷⁾。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)¹⁷⁾。

(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、白衣高血圧で見られる血圧上昇は、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)³⁸。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、白衣効果で見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。

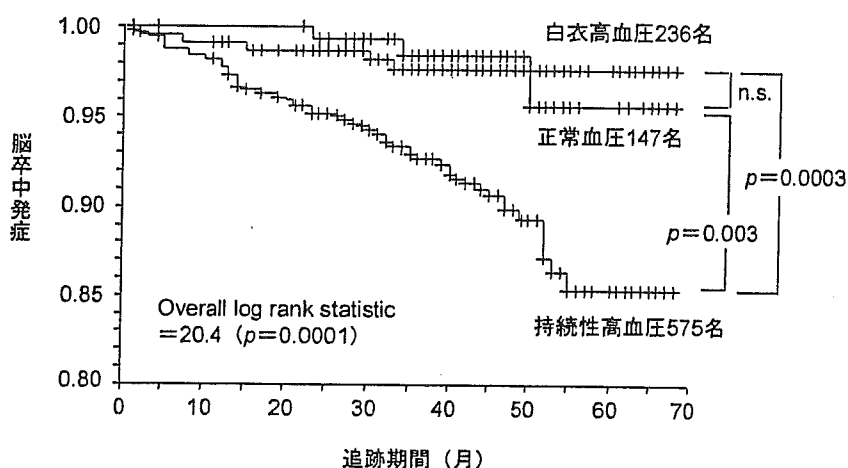


図3 日本人高血圧患者の脳卒中予後 (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 17)

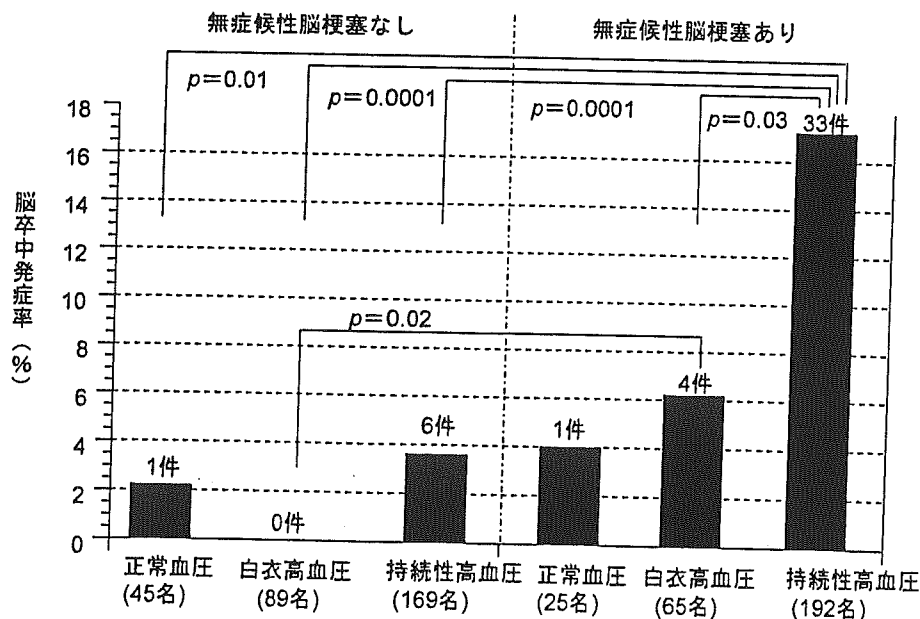


図4 日本人高血圧患者の無症候性脳梗塞と脳卒中予後 (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 17)

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)³⁹⁾。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)⁴⁰⁾。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⁴¹⁾。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⁴²⁾。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

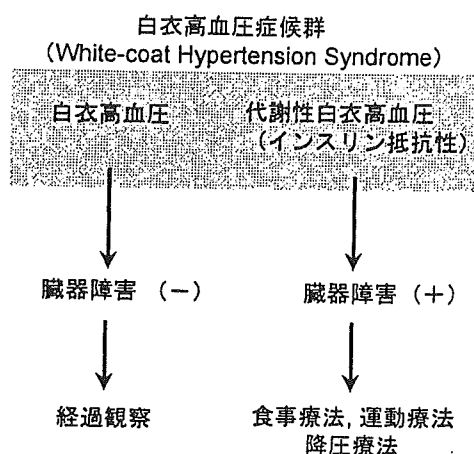


図 5 白衣高血圧症候群と白衣高血圧 (文献 38 を一部改変)

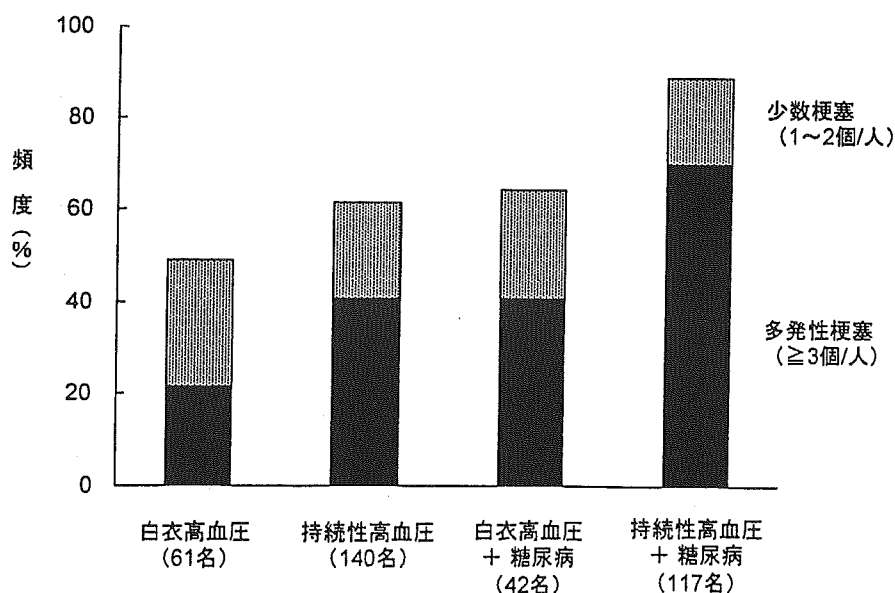


図 6 糖尿病を合併した白衣高血圧の無症候性脳梗塞 (文献 39)

スミノゲンアクチベーター-1 (PAI-1)が増加している^{43,44}。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⁴⁵。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⁴⁶。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)⁴⁷。

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。

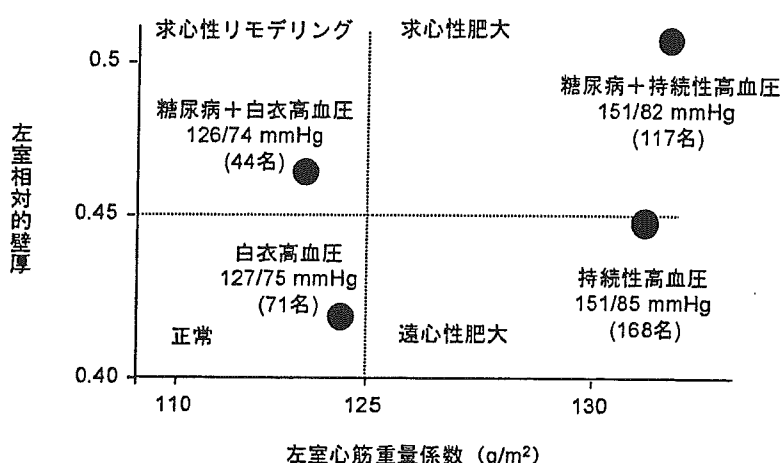


図7 24時間血圧レベルと糖尿病の有無でわけた左室リモデリングパターン (文献40)

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 ²)	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⁴⁸⁾。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^{49,50)}。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^{50,51)}、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⁵²⁾。通常、 β 遮断薬、カルシウム(Ca)拮抗薬、 α 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⁵³⁾。

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)⁵⁴⁾。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^{55,56)}、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⁵⁷⁾。

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

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のハザード比は、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⁵⁸⁾。

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^{59,60)}。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⁶¹⁾。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⁶²⁾。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に比較して、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。

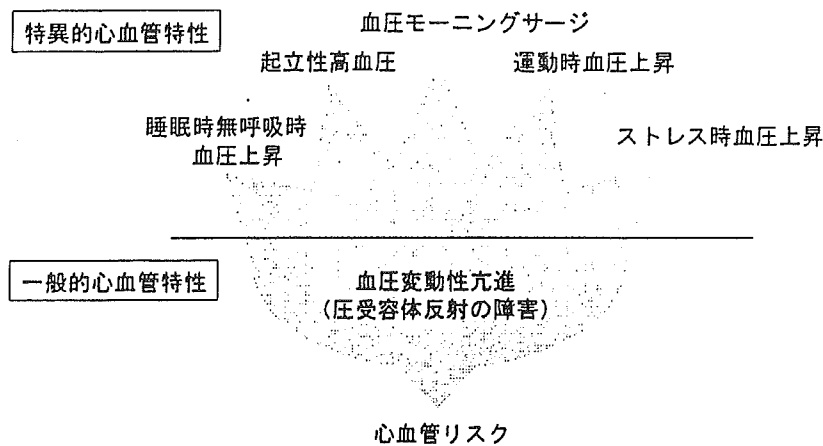


図8 高血圧患者における心血管リスクにつながる血圧変動の表現型 (文献58)

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)⁶³や脳萎縮⁶⁴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⁶⁵や頸動脈硬化⁶⁶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^{67~69}。高血圧患者を対象とした7.4年間の追跡研究において、ベースライン時の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⁶⁷。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⁶⁸。

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は重要である。この点に関しては、独立しているとの報告もあれば^{64~67,70}、ないとの報告もある^{63,69}。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^{71,72}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⁵⁸。

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⁵⁸。

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^{73,74}。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

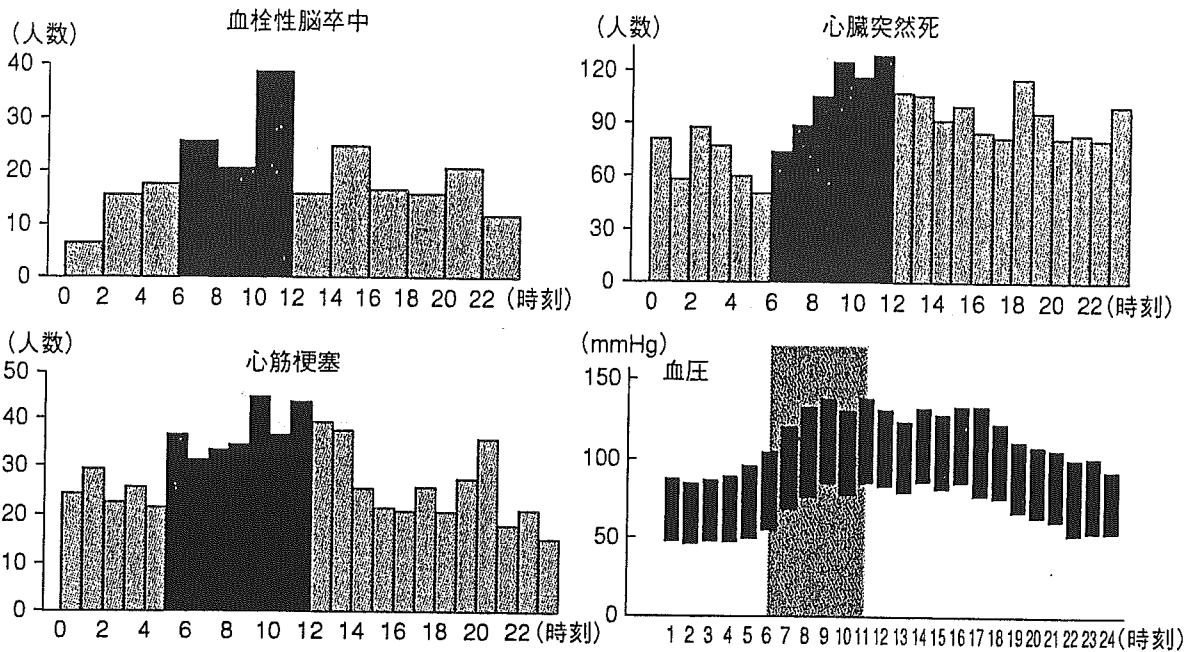


図9 心血管イベントの発症時間 (文献73を改変)

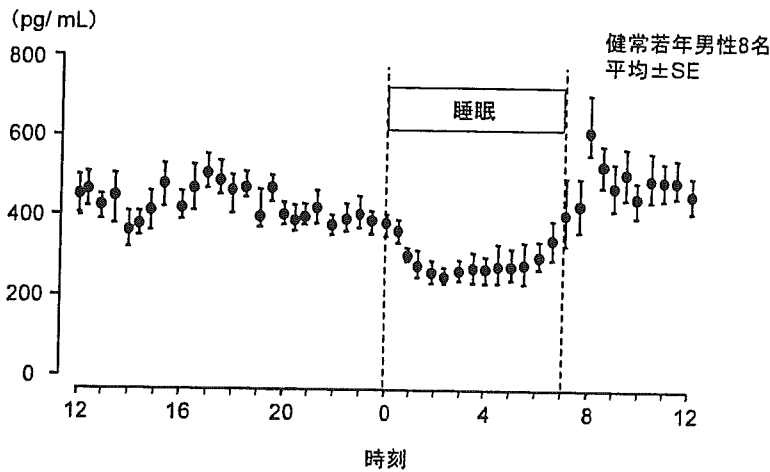


図10 血中ノルアドレナリンの日内変動 (文献75)

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)⁷⁵⁾。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)⁷⁶⁾。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。

健常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)⁷⁷⁾。

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^{12,35,78~90)}。

(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

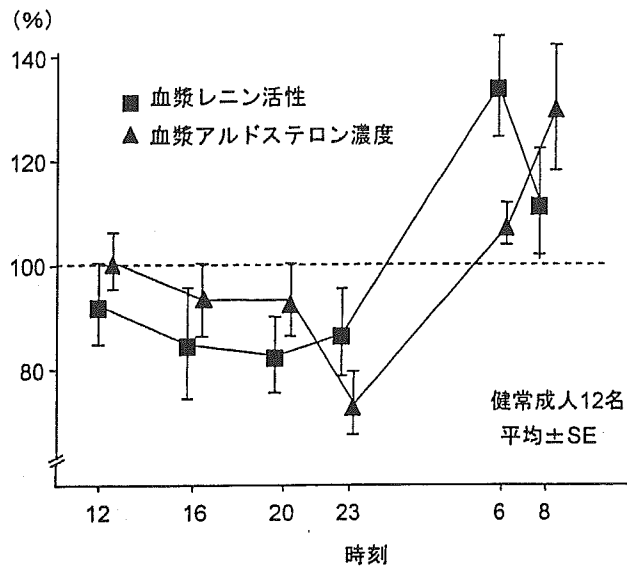


図11 レニン-アンジオテンシン-アルドステロンの日内変動 (文献76)

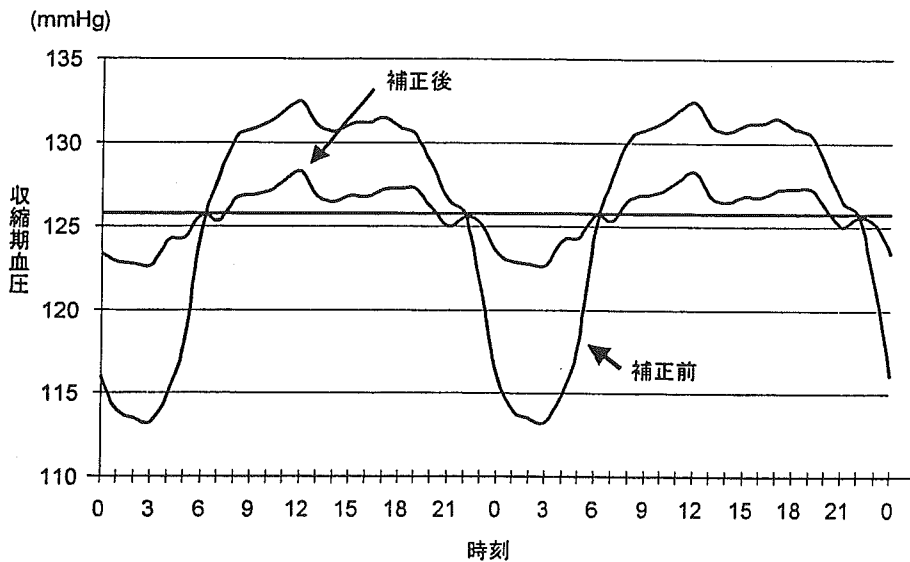


図12 健常人の血圧日内変動
体位と身体活動度(睡眠・覚醒)補正後では日内変動がほぼ消失している。

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)^{35,85,87,88)}。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⁹¹⁾。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⁹²⁾。

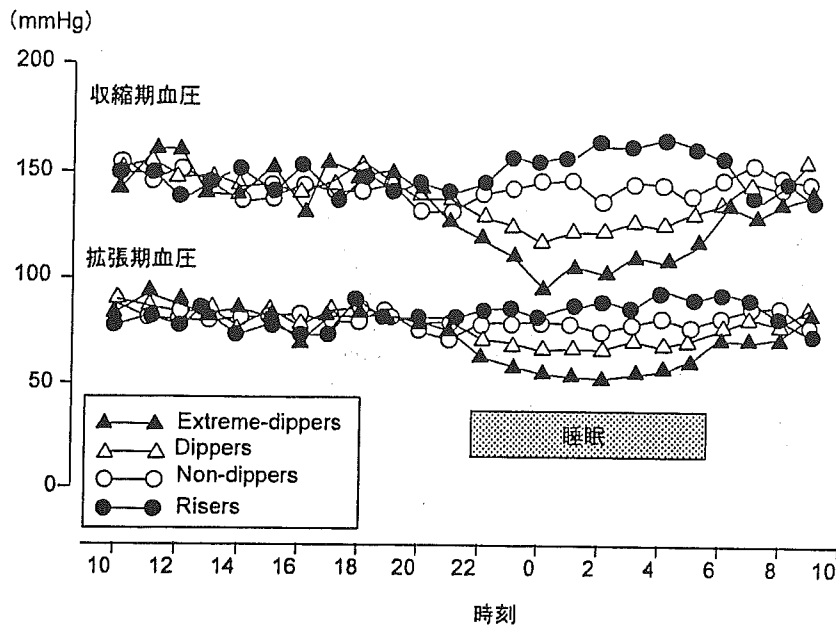


図13 夜間血圧下降サブタイプの24時間血圧レベル (文献85)

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^{85,87)}。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^{12,35,78 ~ 88)}。

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)⁸⁵⁾。特に riser では他の3群に比較して致死性の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⁸⁵⁾。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)⁸⁸⁾。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⁸³⁾。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

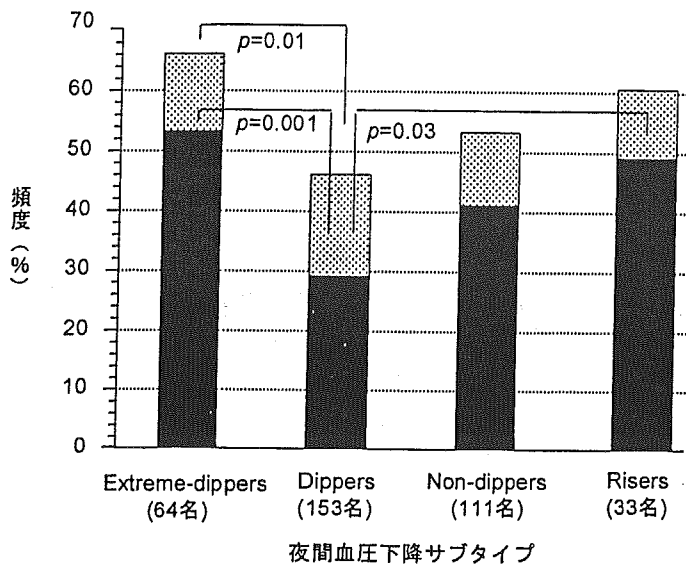


図14 高齢者持続性高血圧の夜間血圧下降サブタイプと無症候性脳梗塞 (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 85)

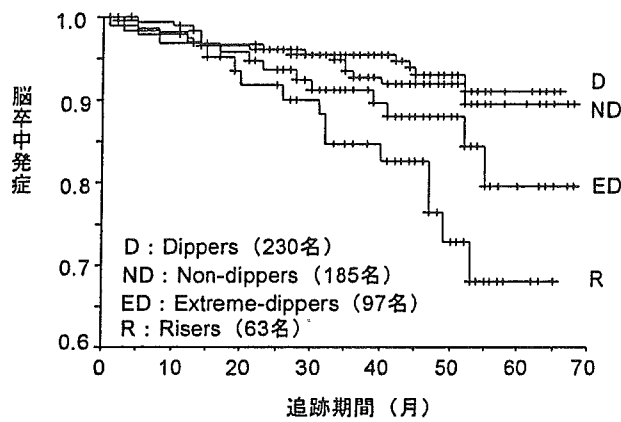


図15 夜間血圧下降サブタイプの脳卒中予後(自治医科大学 ABPM 研究 Wave1)(文献 85)

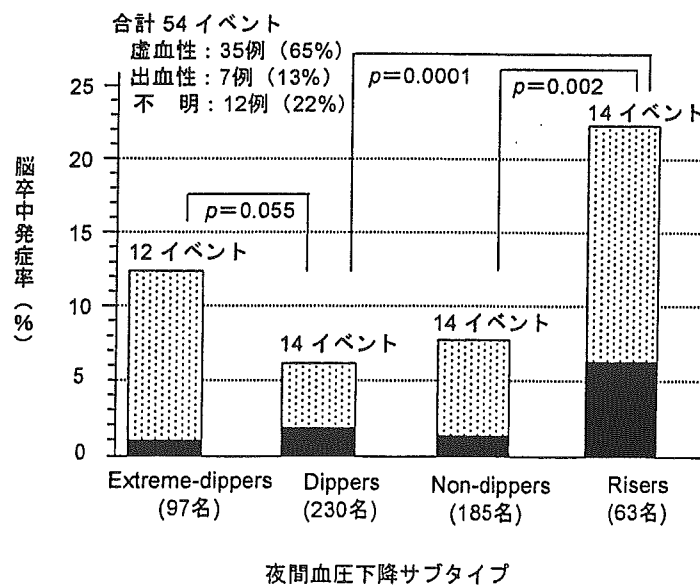


図16 夜間血圧下降サブタイプ別の脳卒中発生頻度 (文献 85)

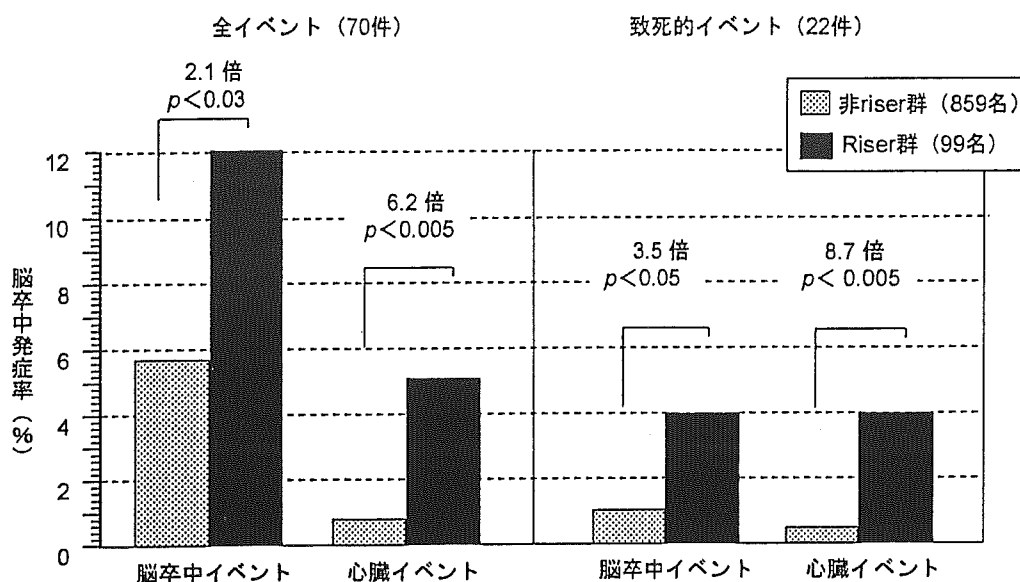


図17 夜間血圧上昇型 riser の心血管予後 (自治医科大学 ABPM 研究) (文献 88)

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 ²)	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⁹³⁾。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⁹⁴⁾。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)⁸⁷⁾。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)⁹⁵⁾。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
- α 交感神経活動亢進?
- 脱水?
- 大血管硬化?

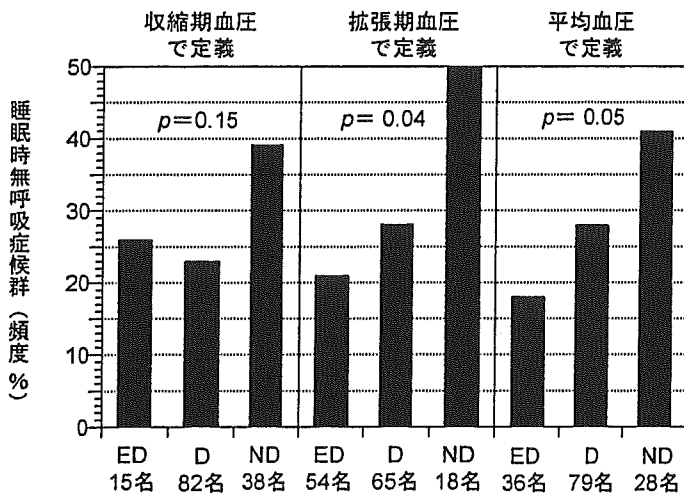


図18 血圧日内変動異常サブグループと睡眠時無呼吸症候群 (文献95)
睡眠時無呼吸症候群: 無呼吸低呼吸指数 ≥ 15 /時間で定義
ED: extreme-dipper, D: dipper, ND: non-dipper + riser

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)⁹⁶⁾。この頻度は欧米人高血圧患者⁹⁷⁾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⁹⁸⁾。

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⁹⁹⁾。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)¹⁰⁰⁾。さらに, 夜間就寝前 α 遮断薬投与において non-dipper と riser では, dipper や extreme-dipper と比較して, 夜間

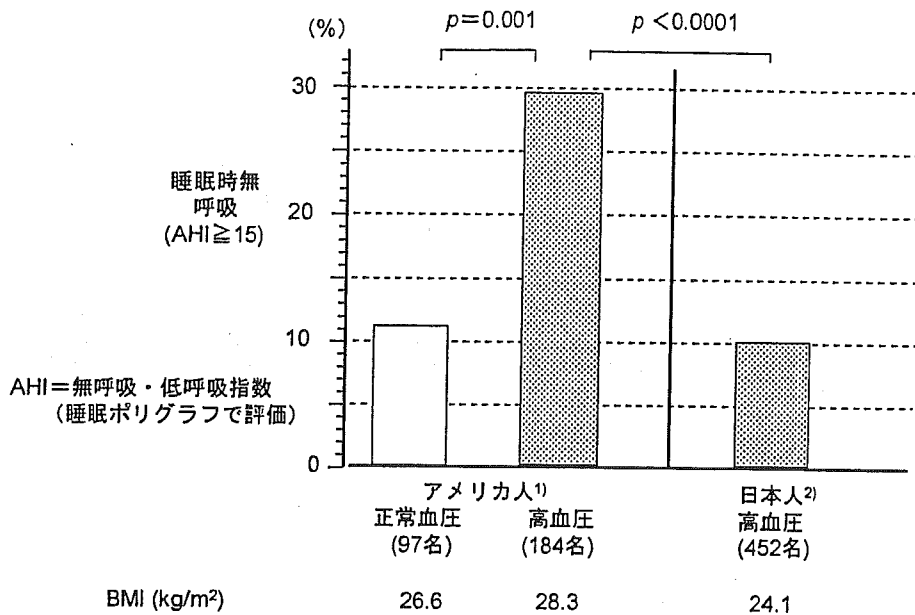


図19 日米高血圧患者の睡眠時無呼吸症候群

- 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)

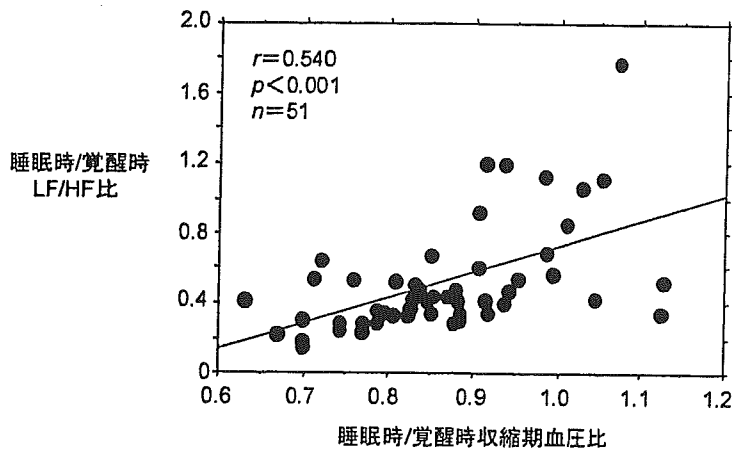


図20 高齢高血圧患者の夜間血圧下降と心臓自律神経活動

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 α 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)¹⁰¹⁾。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)¹⁰²⁾。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¹⁰³⁾。夜間睡眠の質の低下¹⁰⁴⁾や夜間行

動による交感神経活性化¹⁰⁵⁾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¹⁰⁶⁾。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¹⁰⁷⁾や利尿薬投与¹⁰⁸⁾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

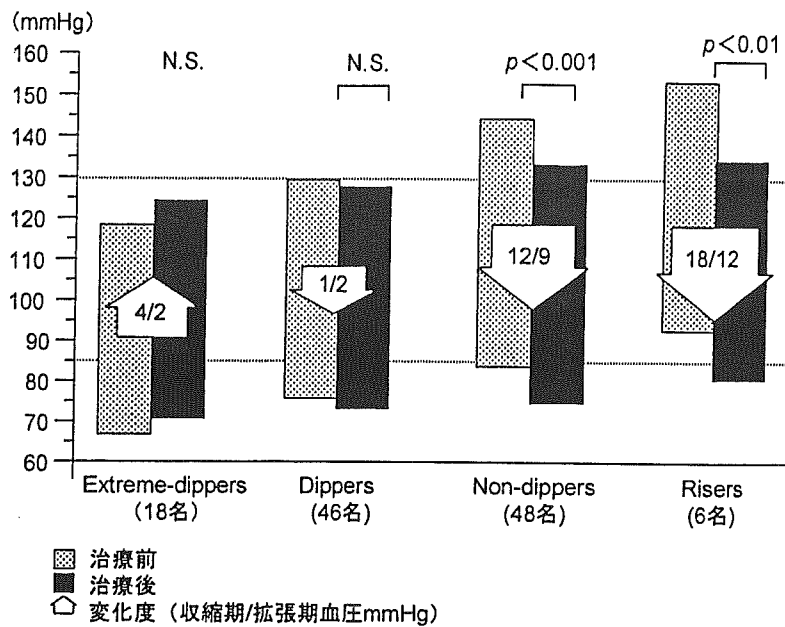


図21 ドキサゾシン就寝時投与による夜間血圧下降効果 (文献101)

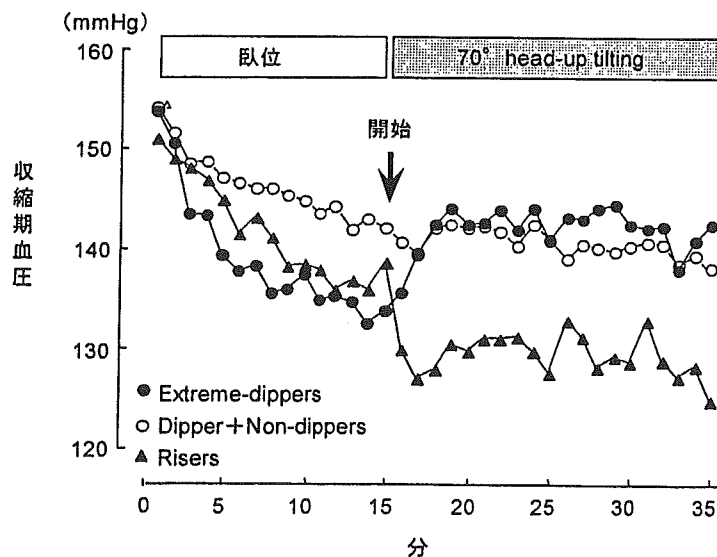


図22 高齢者高血圧における夜間血圧下降サブタイプ別の起立性血圧変動 (文献102)

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^{109~113)}、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¹¹⁴⁾。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)¹¹⁵⁾。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)¹¹⁶⁾。したがって、血圧変動パターンに異常

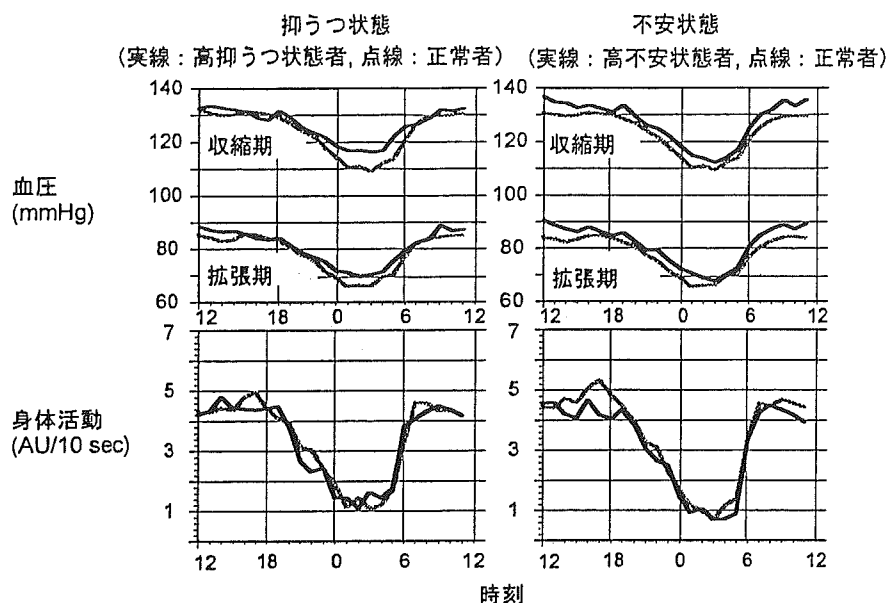


図23 抑うつ状態の夜間血圧下降 (文献115)

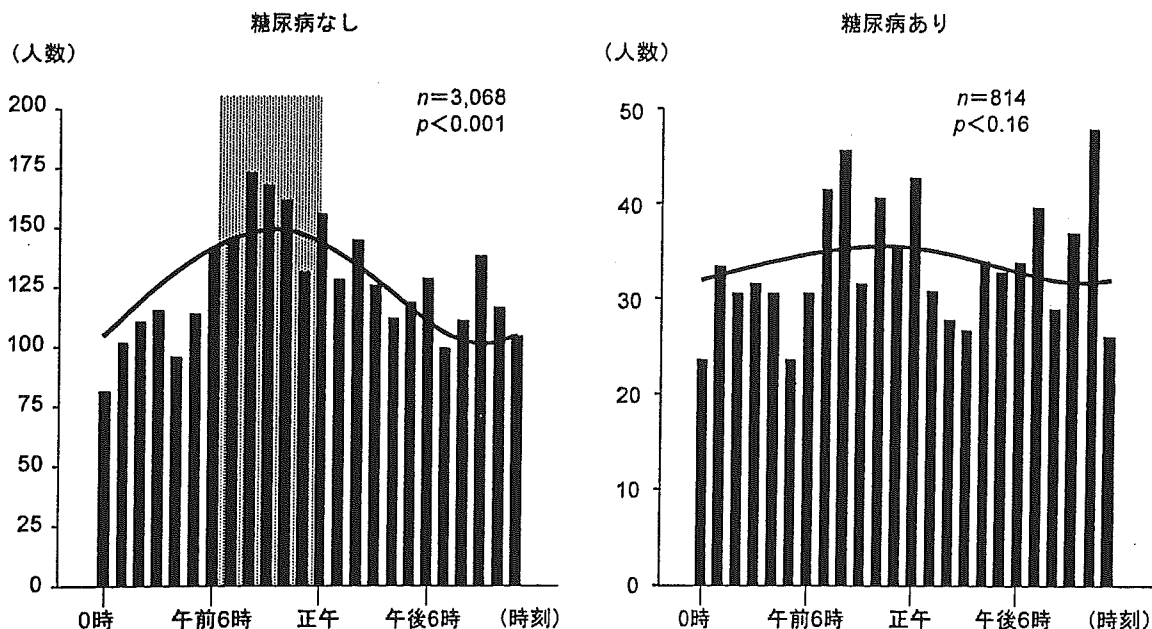


図24 糖尿病と心筋梗塞発症 (文献116)

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)³⁵⁾。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)⁸⁵⁾。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、致死性脳卒中ではみられず、無症候性脳梗塞と非致死性脳卒中においてのみみら

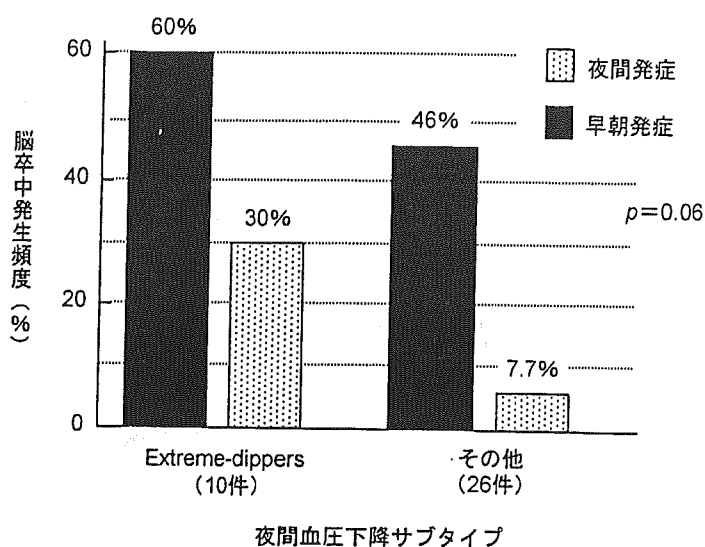


図25 高齢者持続性高血圧における夜間血圧下降サブタイプ別の脳卒中発生時間帯

れた(図16)⁸⁵⁾。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)⁸⁵⁾。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^{117~119)}。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¹²⁰⁾。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¹⁶⁾。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¹²¹⁾。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¹²²⁾。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¹²³⁾。

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³⁵⁾, 大血管 stiffness の増

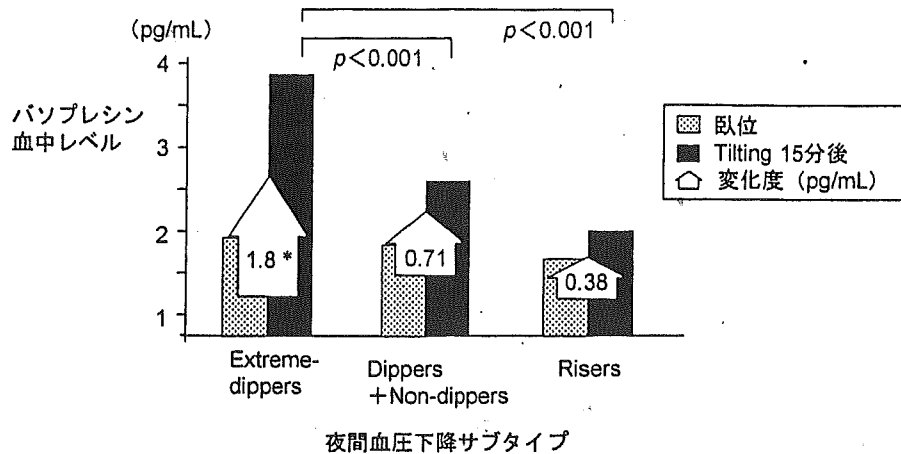


図26 夜間血圧下降サブタイプの血中バソプレシンの起立性変動 (文献125)

* : $p < 0.001$ 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)¹⁰²⁾。起立性高血圧を伴う高血圧患者では早朝血圧レベルが上昇しており, その起立性血圧上昇が α 遮断薬により選択的に抑制される¹²⁴⁾。extreme-dipperでは背景にストレスによる α 交感神経依存性の昇圧が起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¹²⁵⁾。

(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)¹²⁶⁾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)^{126,127)}。

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^{128,129)}, 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^{130,131)}。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¹²⁶⁾。

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^{130~132)}, 頸動脈病変¹³³⁾は冠動脈疾患¹³⁴⁾等の動脈硬化やリスク因子^{36,39,47,135,136)}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^{17,137)}, 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¹²⁶⁾。深部白質は分水領域にな

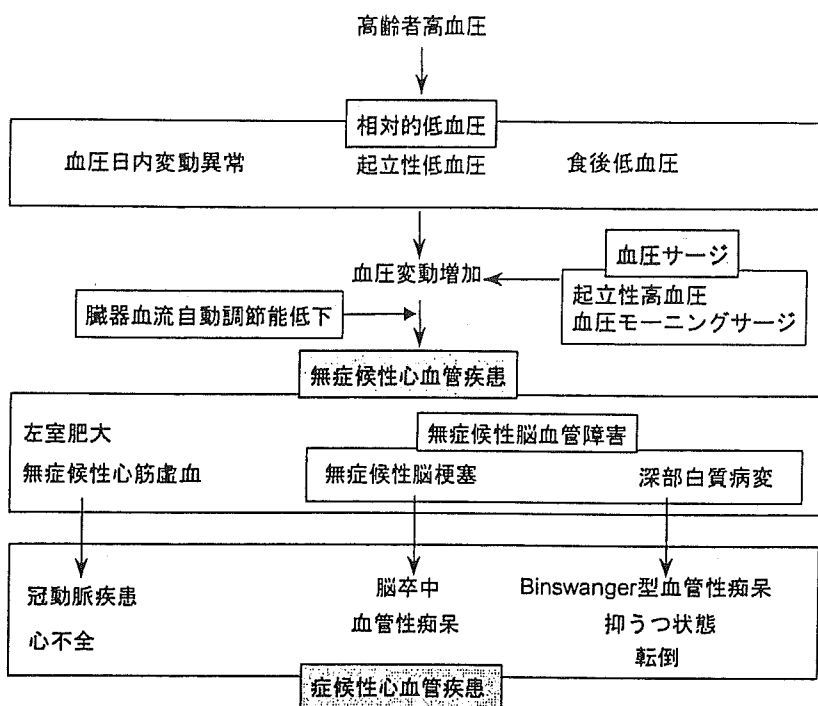


図27 高齢者高血圧における血圧変動性の臨床的意義 (文献126を改変)

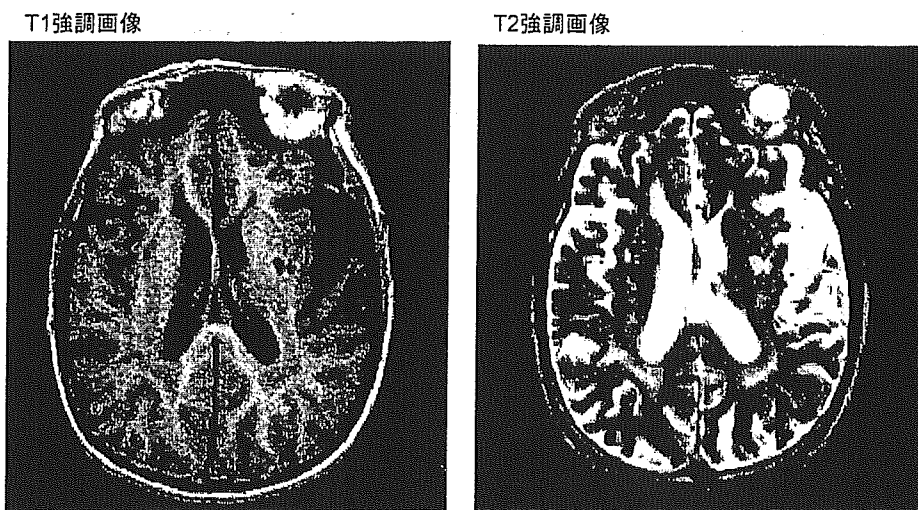


図28 無症候性脳梗塞

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い、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¹³⁸⁾、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

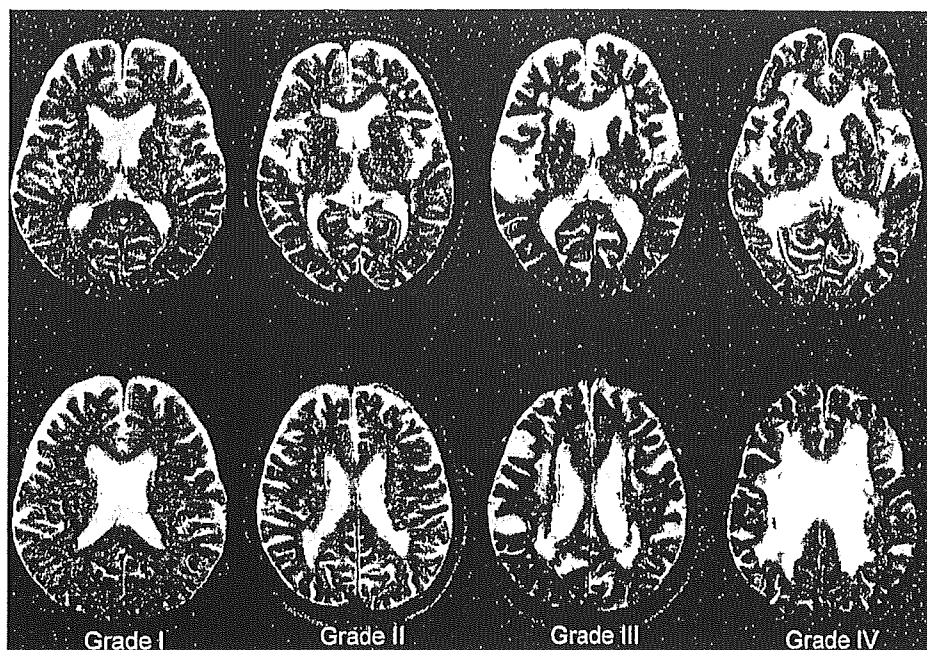


図29 深部白質病変

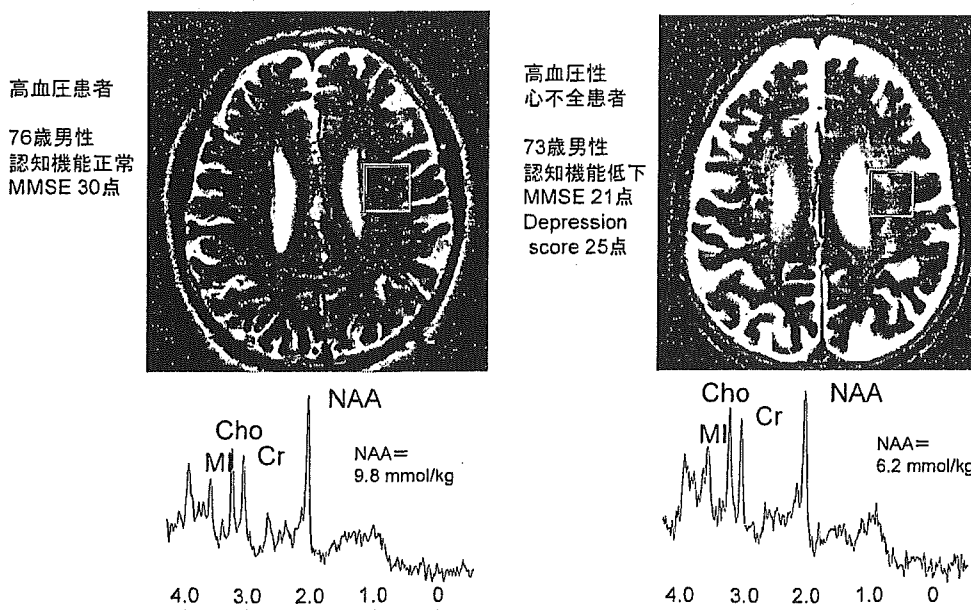


図30 高齢高血圧患者の脳代謝障害 (H1-MRスペクトロスコピー)

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¹³⁹⁾。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¹⁴⁰⁾。

これらの相対的低血圧や、後に述べる血圧