

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^{117~119,141}。

(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^{142,143}。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^{144~146}。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)¹⁴⁷。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¹⁴⁸。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

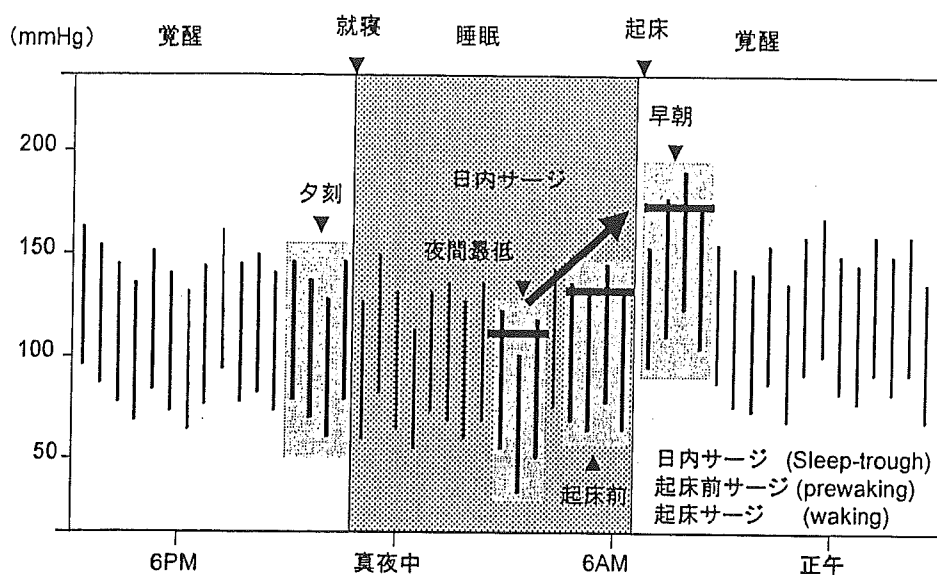


図 32 血圧モーニングサージの定義 (自治医科大学) (文献 148)

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¹⁴⁸⁾。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)¹⁴⁸⁾。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)¹⁴⁸⁾。

対象者から脳卒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)¹⁴⁸⁾。サージ群のうち、発症時間帯が明らかなものの検討で

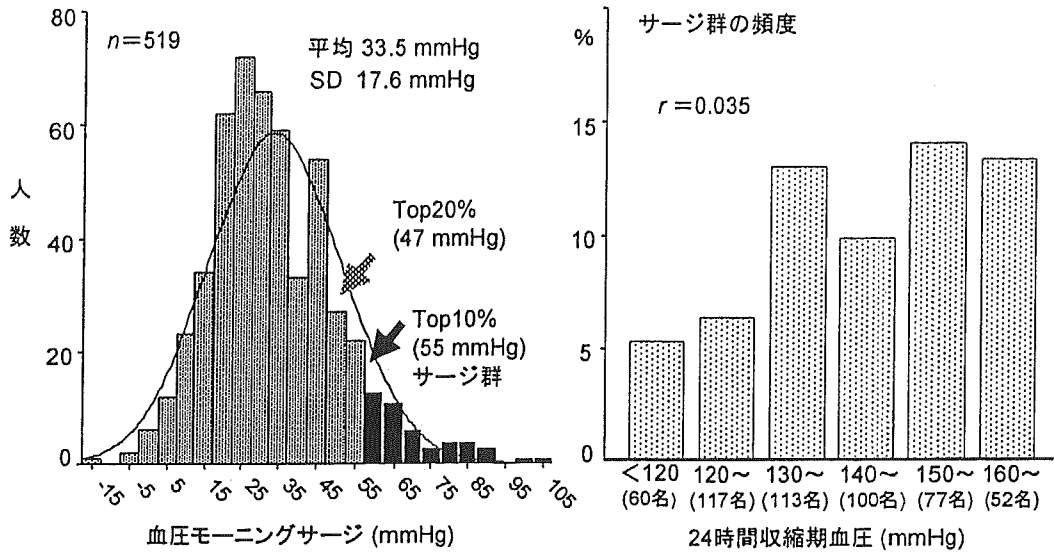


図33 高齢高血圧患者の血圧モーニングサージ (自治医科大学ABPM研究) (文献148)

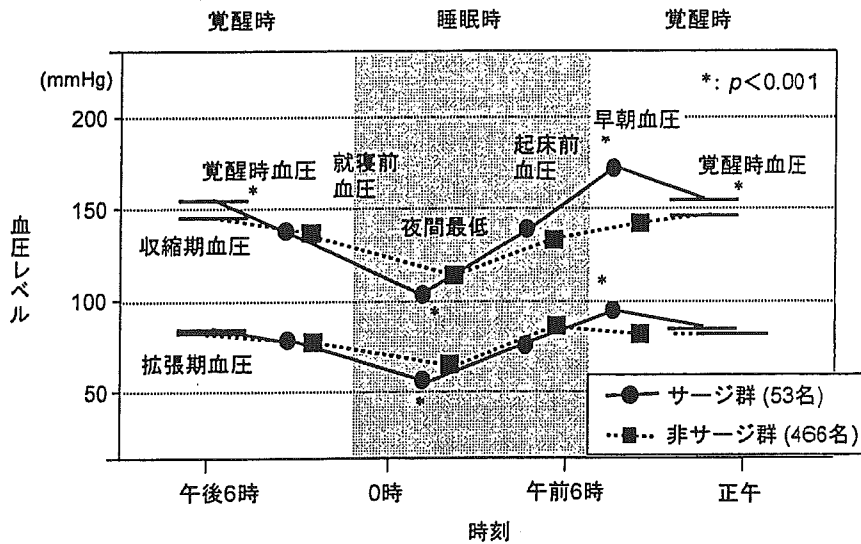


図34 血圧モーニングサージ群と非サージ群の24時間血圧レベル (文献148)

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)¹⁴⁸⁾。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

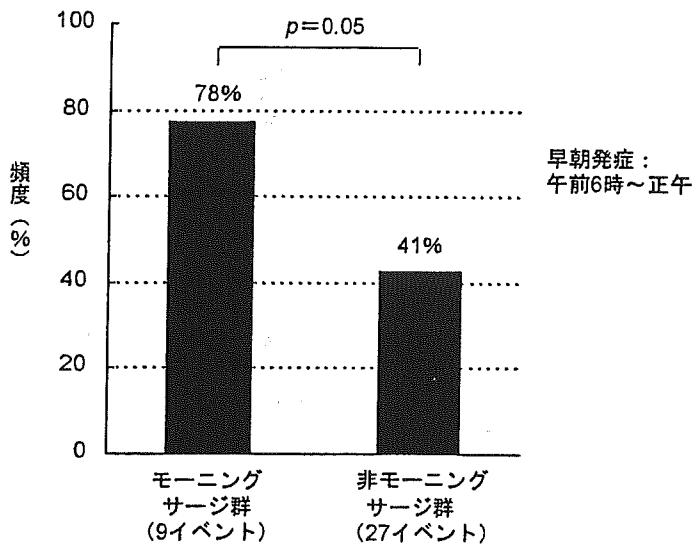


図35 血圧モーニングサージと早朝発症脳卒中(文献148)

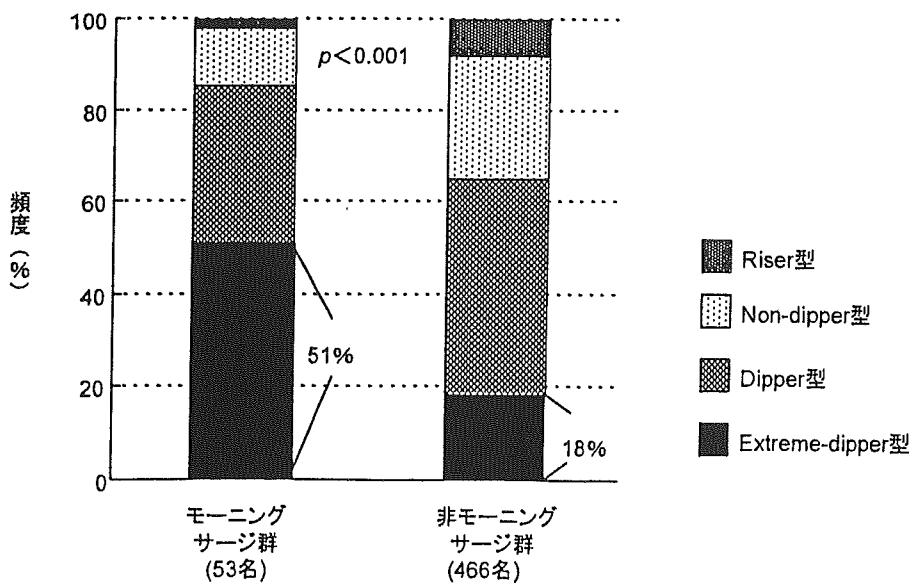


図36 血圧モーニングサージと夜間血圧下降型(文献148)

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) 夜間血圧下降型 (vs Dipper 型)	1.25 (1.06 ~ 1.48)	0.008
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

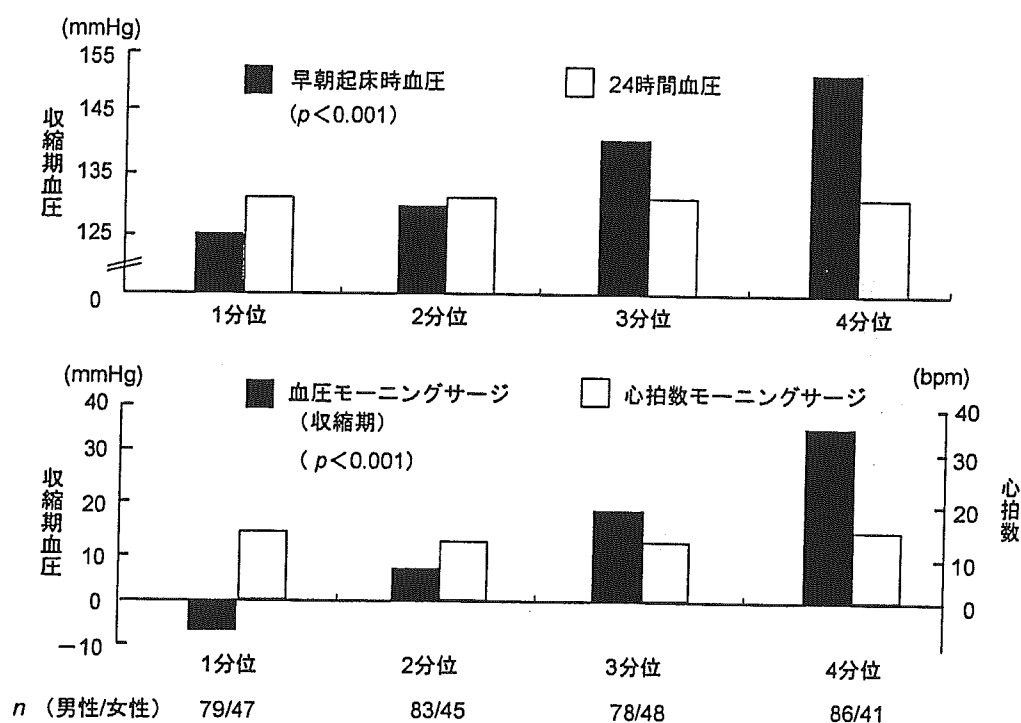


図 37 24 時間収縮期血圧と起床サージ (文献 149)

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⁸⁵⁾, 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¹⁴⁹⁾。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

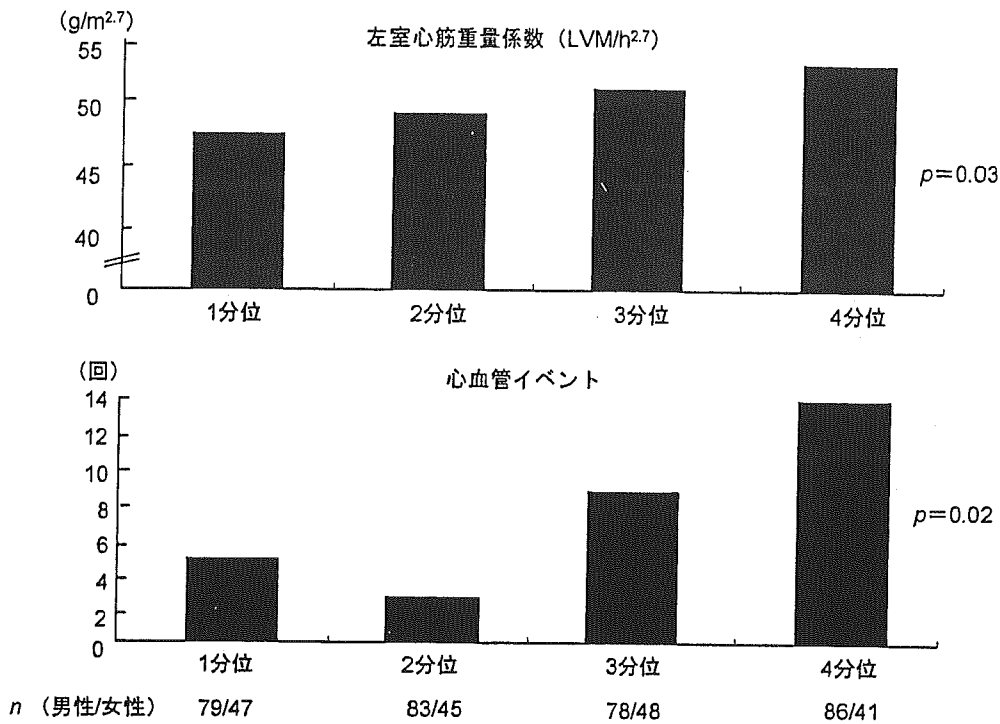


図38 高血圧患者の血圧モーニングサージと心血管リスク (文献149)

表7 Cox 回帰モデルにおける心血管イベントの相対リスク (文献149)

	相対リスク	p 値
一変量解析		
年齢 (歳)	1.066	< 0.001
24 時間収縮期血圧 (mmHg)	1.042	< 0.001
起床サージ (収縮期血圧) (mmHg)	1.043	< 0.001
LVM/h ^{2.7}	1.041	0.01
多変量解析		
24 時間収縮期血圧 (mmHg)	1.042	0.003
起床サージ (収縮期血圧) (mmHg)	1.033	0.009
年齢 (歳)	1.044	0.026

位の高血圧患者では、他の群に比較して、左室肥大が進行し、追跡期間中の心血管イベントも多く発症している(図38)。彼らも、われわれと同様に多変量解析を行い、この起床サージが年齢と24時間血圧とは独立して心血管リスクになることを確かめている(表7)。

また、間接的ではあるが、昼寝をする習慣のある地中海地域に住む人の疫学研究でも、血圧サージがリスクとして重要であることが裏づけられ

ている(図39)¹⁵⁰⁾。昼寝の習慣をもつ人たちでは身体活動の変動に一致して血圧レベルの変動も2峰性となり、モーニングサージに加えて、昼寝から起床した際にもサージを生じる。この2つのサージの影響を受けて、実際の脳卒中イベント発症も2峰性となっている。

さらにMurakamiとOtsukaらが最近行った研究では、血圧モーニングサージは月曜日に増強することが示されている(図40)¹⁵¹⁾。本研究では、

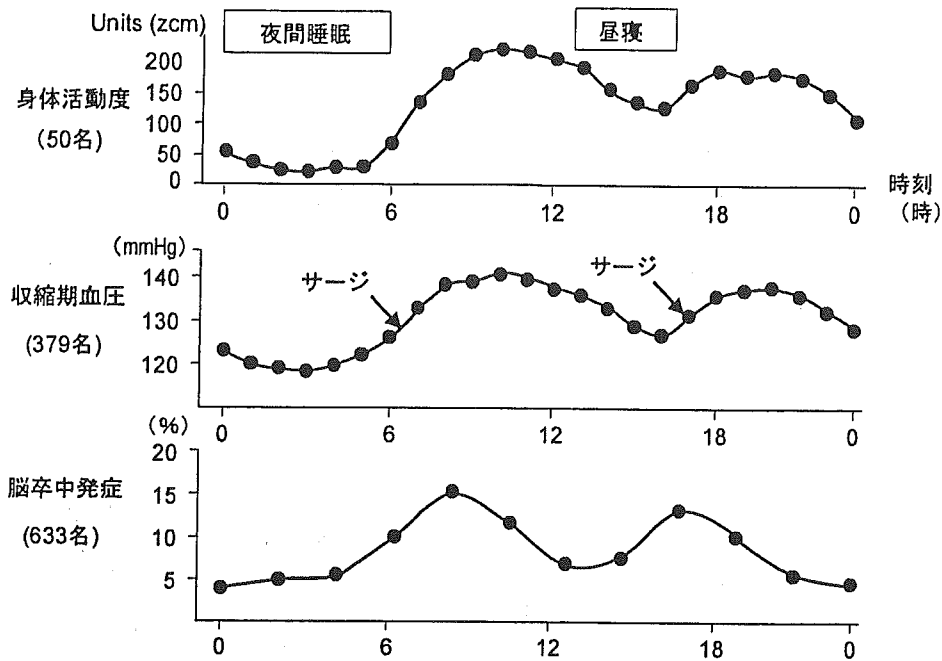


図39 血圧日内変動の脳卒中への影響 (文献150)

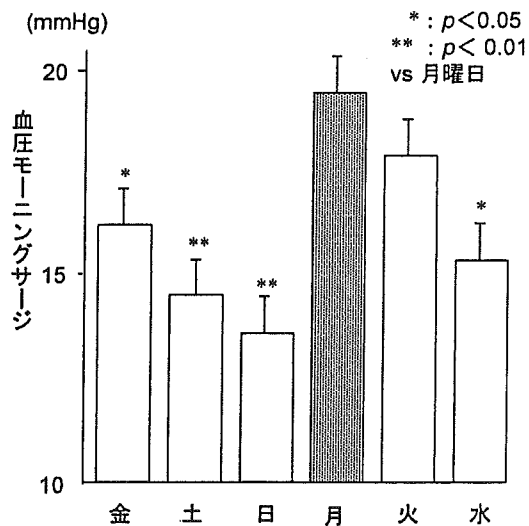


図40 血圧モーニングサージの週内変動 (地域一般住民135名) (文献151)

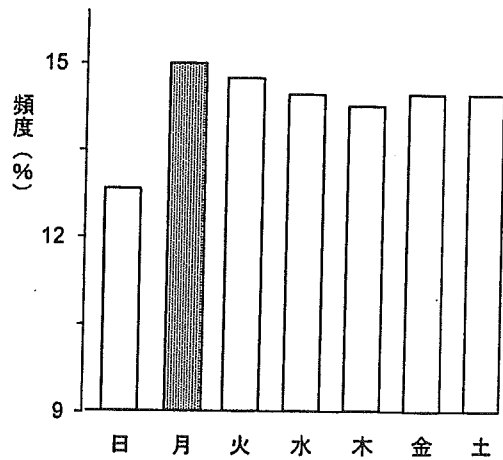


図41 心臓突然死の週内変動 (文献152)
Population-based Berlin Medical System
Data (連続症例24061名)

地域一般住民を対象にABPMを1週間実施している。その結果、早朝血圧と昼間覚醒時血圧には明確な週間変動が認められ、月曜日に増加した。しかし、夜間就寝時血圧にはこの週間変動がまったくみられていない。本成績は1週間の仕事開始日である月曜日という精神心理負荷により、血圧モーニングサージが増強する可能性を示唆して

いる。本研究でみられるこの「Monday morning surge」現象は、心臓突然死などの心血管イベントが月曜日の早朝に多いことを裏づける成績といえる(図41)¹⁵²⁾。

②左室肥大

Kuwajimaらは高齢高血圧患者を対象とした研究において、起床時の血圧モーニングサージは心エコーで評価した左室心筋重量係数と相関して

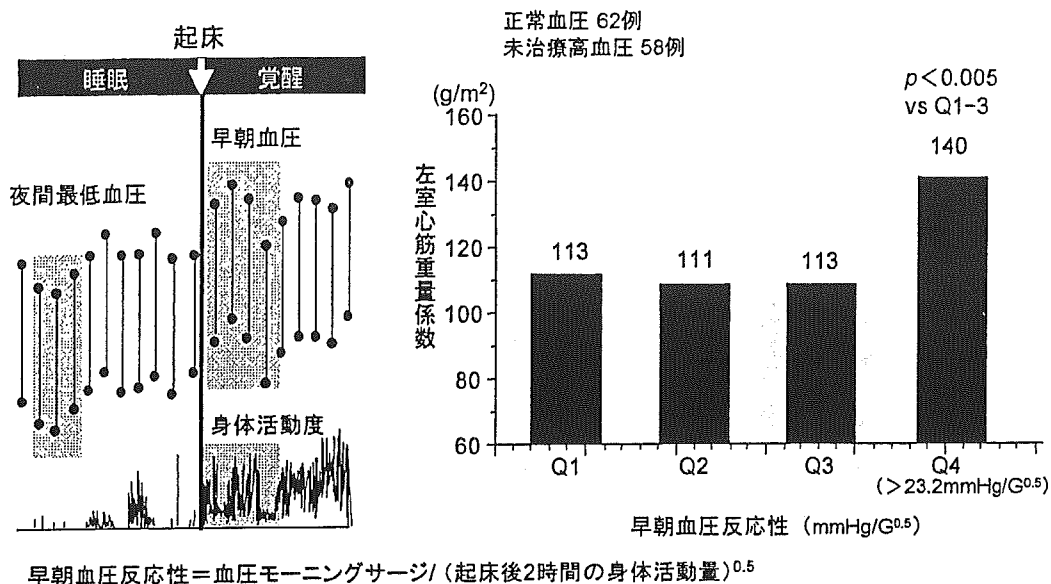


図42 血圧モーニングサージと左室肥大 (自治医科大学コホート研究, 地域一般住民)
Kaneda-Ohki R, Kario K. 日本循環器学会 2004 発表

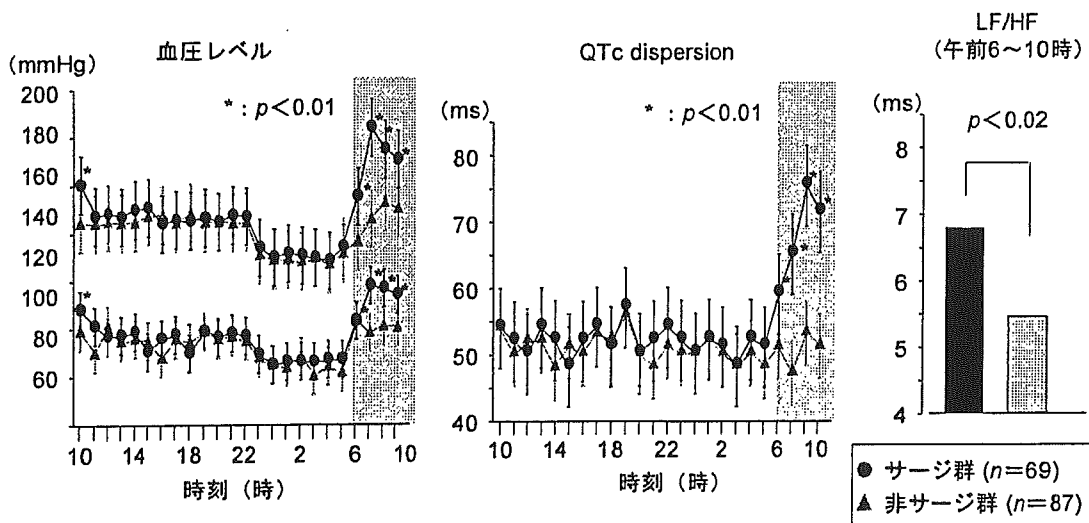


図43 高血圧患者の血圧モーニングサージと早朝の心筋電気興奮のばらつき (文献155)

いることを初めて示した¹⁵³⁾。われわれの高齢者地域一般住民を対象とした研究でも、日内サージの最高4分位において他の3分位に比較して、左室心筋重量係数が増加していた(図42)¹⁵⁴⁾。血圧モーニングサージは起床後の身体活動の影響を受けることから、本研究では起床後2時間の身体活動を補正している。この成績で興味深い点は、血圧モーニングサージと左室心筋重量係数の関連は連続的でなく、最高4分位においての

み増加している。この成績は、われわれが考えている「病的サージ」のみが心血管リスクになるという仮説を支持するものである。

さらに、最近未治療高血圧患者を対象とした研究において、血圧モーニングサージ群では早朝時間帯のQTc時間が延長しており、QTc dispersionも増加していることが示された(図43)¹⁵⁵⁾。これらのQTc異常は左室肥大の患者でもみられるが、本研究の興味深い点は、早朝に限ってみら

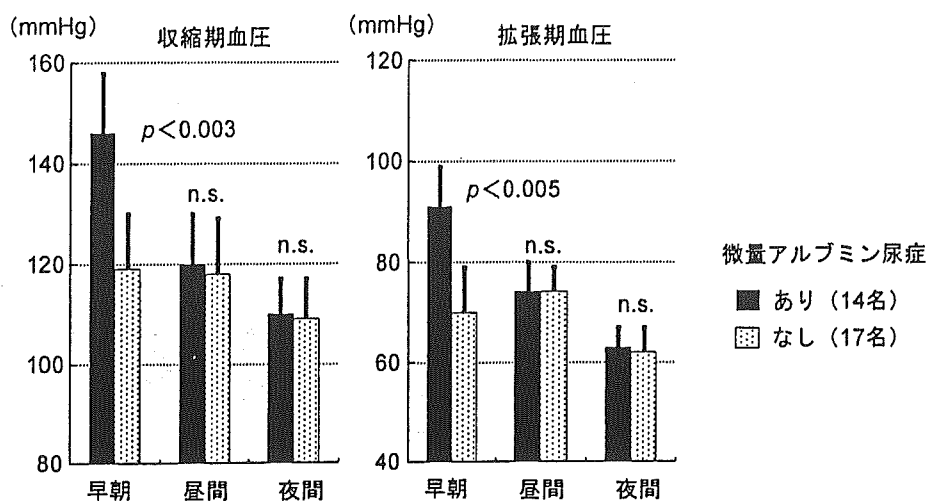


図44 2型糖尿病患者の尿中微量アルブミンと早朝血圧 (文献156)

れ、他の時間帯では2群間で差がない。また、早朝には交感神経活動の心拍変動指数であるLF/HF比の増加がみられることから、血圧モーニングサージ群では、早朝の交感神経活動に対する心筋レベルの電気興奮にもばらつきがあることを示している。QTc dispersionの増加は、不整脈の受攻性を示す。したがって、血圧モーニングサージが著しい高血圧患者では、早朝の心室性不整脈が生じやすい状況にあることが示唆される。

③腎疾患

糖尿病性腎障害と血圧モーニングサージとの関連を示す報告もある¹⁵⁶⁾。診察時の血圧が正常血圧を示す新規発症2型糖尿病患者において、微量アルブミン尿を呈する群では、そうでない群に比較して昼間と夜間血圧レベルが同程度にもかかわらず、早朝の血圧レベルが特異的に上昇していた(図44)。すなわち、微量アルブミン尿症を伴う糖尿病患者では血圧モーニングサージを有する早朝高血圧を示すことが多いことを示している。この成績の解釈として、腎血流自動調節能が障害されている糖尿病患者では、体血圧のモーニングサージの負荷が直接、糸球体内圧モーニングサージに反映され、腎障害につながった可能性を考えている。

(2) 血圧モーニングサージの成因

夜間睡眠中は副交感神経活動が優位になるが、早朝覚醒から日中では交感神経活動が優位とな

る。この早朝の交感神経活動亢進とそれに引き続くR-A-A系の活性化が血圧モーニングサージをもたらす。この自律神経活動の変化は内因性サーカディアンリズムに加え、起床による睡眠中の臥位から立位への体位変化や、精神・身体活動の開始によってもたらされる。

起立による体位変化は、圧受容体反射を引き起こし、交感神経を活性化させる。交感神経活動の指標であるノルエピネフリンの血中レベルにはモーニングサージがみられるが、起立により増加する。この交感神経活動の β_1 受容体機能亢進により、心拍数と心収縮力が増大し、末梢血管においては α_1 受容体機能亢進により血管抵抗が亢進し、血圧にもモーニングサージが生じる。

われわれは、最近、起立時に血圧が著明に上昇する起立性高血圧を示す高血圧患者では、早朝血圧が増加していることを見出した(図45)¹²⁴⁾。血圧モーニングサージは、早朝起床の負荷により引き起こされる血圧反応性亢進もしくは血圧変動性亢進の表現型の一つで、他の精神・身体的ストレスによる昇圧反応性とも関連している可能性がある(図8)。ことに、血圧モーニングサージ、起立性高血圧、extreme-dipperは有意にオーバーラップする病態成因が存在すると考えられる。実際に、高齢者高血圧の血圧モーニングサージ群では、ABPMで評価した昼間の血圧変動性(SD)も増加している(図46)。血圧変動性の増

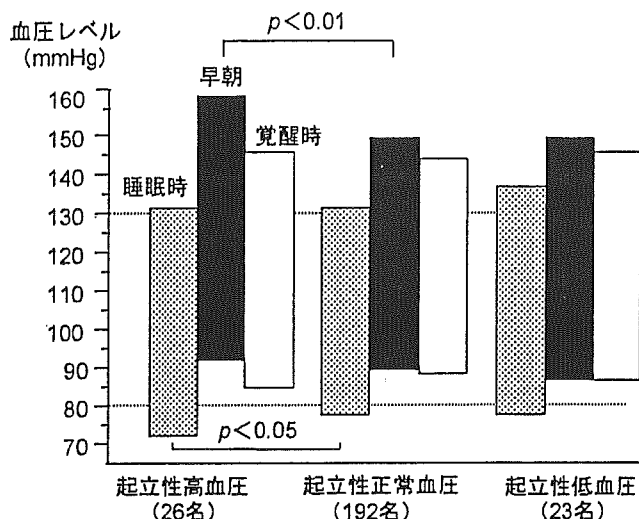


図45 高血圧患者における起立性血圧変動異常と24時間血圧レベル (文献124)

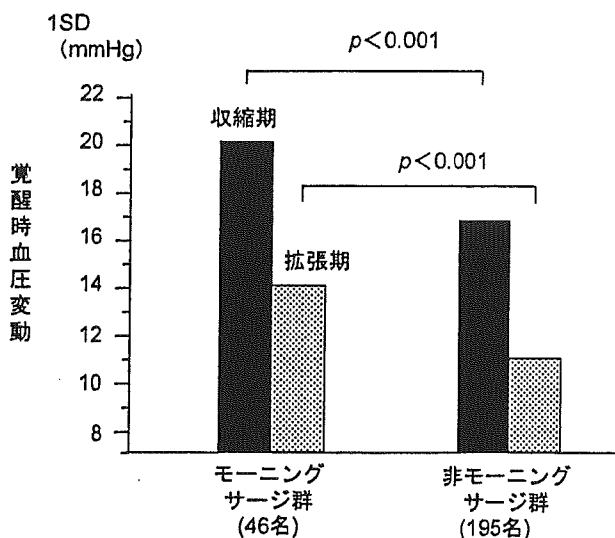


図46 血圧モーニングサージと覚醒時血圧変動性
Kario K, et al. AHA2003

大は臓器血流自動調節能が障害された高血圧患者において、直接、臓器内圧に反映されることから、さらに臓器障害を進行させ将来の心血管イベントにつながるであろう⁵⁸⁾。

高血圧患者の圧受容体感受性は早朝に最も低下することが報告されており¹⁵⁷⁾、一部は加齢ないしは高血圧臓器障害による圧受容体反射の障害が、著明な血圧モーニングサージに関与している可能性がある。

(3) 起立性高血圧

起立負荷時の血圧変動性は、起立性低血圧のみが注目されていた。しかし、起立時に血圧レベルが上昇する起立性高血圧も心血管リスクになる可能性が高い。われわれは高血圧患者を対象に、head-up tiltingテストにより血圧が過度に上昇する起立性高血圧群と、血圧変動が少ない起立性正常血圧群の特徴を比較検討した¹²⁴⁾。起立性低血圧患者に加えて、起立性高血圧患者では無症候性脳梗塞と深部白質病変が進行していた¹²⁴⁾。起立性正常血圧群と比べた起立性高血圧患者の

24時間血圧の特徴は、起床後2時間の早朝血圧レベルの増加に加え、昼間覚醒時の血圧変動もより大きかった¹²⁴⁾。さらに起立性高血圧は左室肥大の頻度や脳性ナトリウム利尿ペプチドも高く¹⁵⁸⁾、高血圧性臓器障害が進行していることが伺える。

Matsubayashiらの地域一般住民を対象とした疫学研究においても、起立性低血圧と起立性高血圧患者では起立性血圧変動異常がない群に比較して、認知機能や日常生活活動度が低下しており、深部白質病変が進行していた¹³⁰⁾。Koharaらも起立性高血圧および起立性低血圧の両者で、起立性正常血圧群に比較して頸動脈内膜・中膜肥厚が増加しているとの成績を発表している¹⁵⁹⁾。

糖尿病患者では起立性低血圧の合併が多いことはよく知られているが、起立性高血圧も多いことも報告されている¹⁶⁰⁾。起立性高血圧(臥位血圧140/90 mmHg未満で、起立1分後血圧140/90 mmHg以上)の頻度は、糖尿病男性患者277名では12.6%と、非糖尿病正常血圧男性コントロール110名の1.8%に比べ有意に高かった。起立性高血圧を有する糖尿病患者では、非糖尿病正常血圧コントロール群に比較して下肢の振動覚が低下し、心胸郭比が拡大しており、トリグリセライドは高値を示していた。

また、最近では起立性高血圧が、将来の高血圧のリスクになることを示す追跡研究が発表されている¹⁶¹⁾。本研究では、Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) 研究に登録した若年成人2781名を起立時の収縮期血圧反応により3群(起立性低血圧群:5 mmHg以上の減少;血圧不変群:-5~+5 mmHg;起立性高血圧群:5 mmHg以上の増加)に分け、8年間の高血圧発生率を追跡している。起立性低血圧群は741名(26.6%)、血圧不変群は1590名(57.2%)、起立性高血圧群は450名(16.2%)で、高血圧発生率は、起立性高血圧群で最大、血圧不変群で最低であった(12.4% vs 6.8%; $p=0.001$)。起立性低血圧群では中間のリスク(8.4%)であった。血圧不変群と比較して、起立性高血圧群の補正後の高血圧リスク(オッズ比)は黒人男性で2.85、白人男性2.17、黒人女性で2.47、白人女性4.74で

あった。したがって、起立性高血圧は、若年成人において交感神経系反応の亢進と高血圧リスクに関連があることを示している。

起立性高血圧のメカニズムはよくわかっていない。起立性高血圧患者では起立性正常血圧群と比較して、起立後のノルエピネフリンとバソプレシンの血中レベルが高値を示している¹²⁴⁾。一方、レニンレベルの変動には両群間で差がなかった。本成績は、高齢者では低レニン状態にありレニンの反応性が低下していることから、体液分布の起立時の変動による影響を代償的にバソプレシンがより大きく受けて変動している可能性が考えられた。また、起立性高血圧群に α 交感神経遮断薬ドキサゾシンを投与したところ、起立性高血圧を合併した高血圧患者では起立性血圧上昇が特異的に消失した¹²⁴⁾。したがって、起立性血圧上昇の機序に α 交感神経の過度亢進が関与していることが示唆される。

以上より、起立性高血圧は、早期の自律神経障害ならびに高血圧発症のリスク因子であることが示唆される。さらに、高齢者の起立性高血圧患者は早朝高血圧を伴うことが多く、脳卒中や脳血管性痴呆のハイリスク患者であるといえる。起立時の血圧変動の臨床的意義が明らかになるに従い、生活習慣病の日常臨床において、座位血圧に加え起立時の血圧も併せて評価することがより重要となってくるであろう。

(4) 早朝の心血管リスク因子とのかかわり

早朝の心血管イベントの発症には、多くの日内変動を示す心血管リスク因子が関与する(図47)。交感神経系やレニン-アンジオテンシン(R-A)系の活性化をはじめとして、早朝には多くの心血管リスク因子が増悪する。われわれは、これらの多くのリスク因子のなかでも血圧モーニングサージ自体が比較的重要な心血管疾患の発症にかかわる経路であると考えている。以下に、早朝に増悪する心血管リスク因子と血圧モーニングサージに関連する要因を示す。

①時計遺伝子

近年、分子生物学的研究の進展は目覚しく、1997年には哺乳類の視床下部において時計遺伝

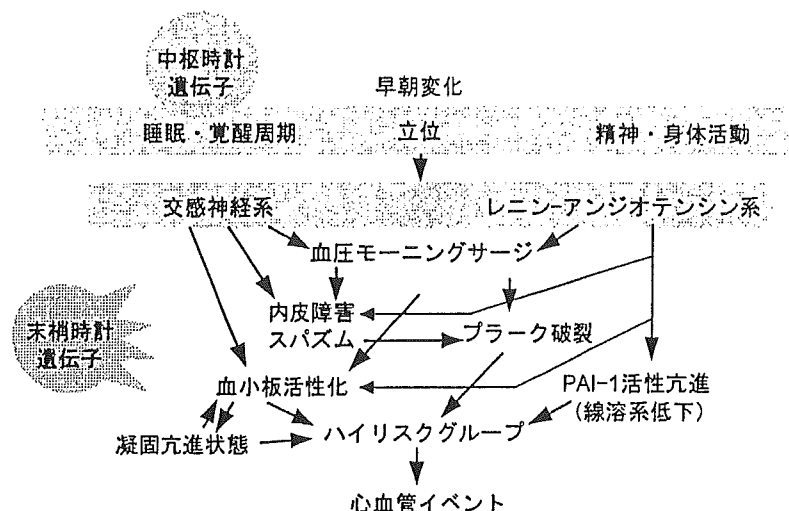


図 47 心血管イベントの早朝発症メカニズム

Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42 (Suppl 1):S87-91.

子がクローニングされ、中枢の生体内時計を形成していることが報告された。サーカディアンリズムを規定する中枢体内時計は、視床下部の視交叉上核 (SCN: suprachiasmatic nuclei) に存在する。その後、生体内時計を形成する時計遺伝子が SCN のみならず、末梢組織にも発現していることが明らかにされている^{162~164}。すなわち末梢組織にも細胞単位で体内時計が存在しており、SCN の中枢時計は各末梢時計を同期させながら、生体内のサーカディアンリズムを調節している。

心血管系のサーカディアンリズムも、この中枢時計と心血管系組織に存在する末梢時計の両者の影響を受け形成されているものと考えられる。一方、心血管系に影響を与える自律神経系、R-A-A 系、視床下部-下垂体-副腎系などのおもな神経内分泌系は、いずれも明確なサーカディアンリズムを示すことが知られている。心血管系反応性や早朝に増悪する心血管リスク因子の日内変動が、中枢時計遺伝子に加えて、どの程度どの末梢組織の時計遺伝子で規定され、神経内分泌因子により修飾され、心血管リスクに関与するかは、今後の研究課題である。

②内皮細胞障害と血管スパズム

血圧モーニングサージ自体は、血管壁に対する直接的圧負荷に加え、血流増加によるずり応力

を増加させ、内皮細胞障害を引き起こす可能性がある。

最近、健常人においても早朝には血流依存性血管拡張反応が、糖尿病や高脂血症患者と同程度に低下していることが報告されている (図 48)¹⁶⁵。また、異型狭心症患者の早朝 6 時の血管拡張反応も午後 2 時および夜 8 時に比較して、有意に低下している¹⁶⁶。したがって、早朝には血管内皮機能不全が生じていることを示している。その結果、血管壁スパズムが生じやすくなり、ずり応力の増加も加わり、メカニカルにプラークの破裂を引き起こし、急性冠動脈症候群の発症につながる。

先に述べた SAD ラットモデルにおいて、血圧モーニングサージが増強しているかどうかはわからないが、このモデルで観察された血管内皮からの NO 産生低下が、この血圧モーニングサージの血管障害を進行させている可能性がある^{59~62}。

③血小板活性化

血小板凝集能は交感神経活動とも関連しており、早朝に亢進することが知られている。また、この血小板凝集能は起立によっても増加する。健常人を対象とした研究で、早朝起立負荷によるコラーゲンと ADP 刺激による血小板凝集はそれ

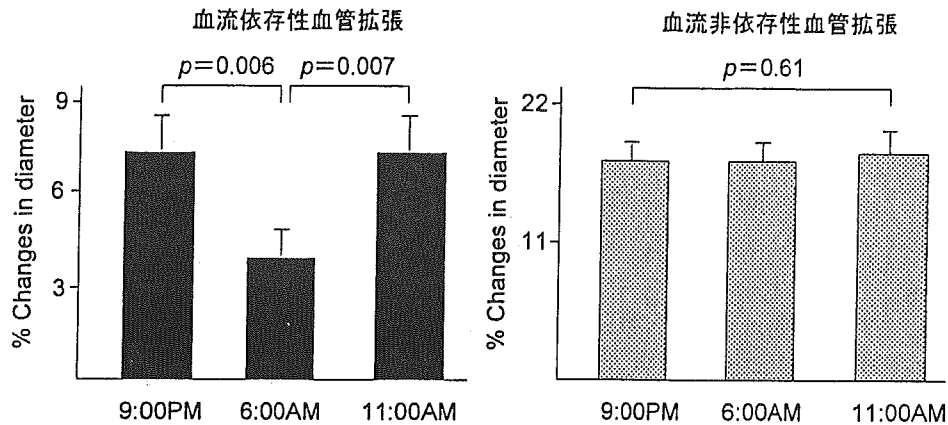


図48 早朝の内皮機能 (文献165)
 健康人30例 (男性19例, 女性11例, 平均年齢41.6歳)

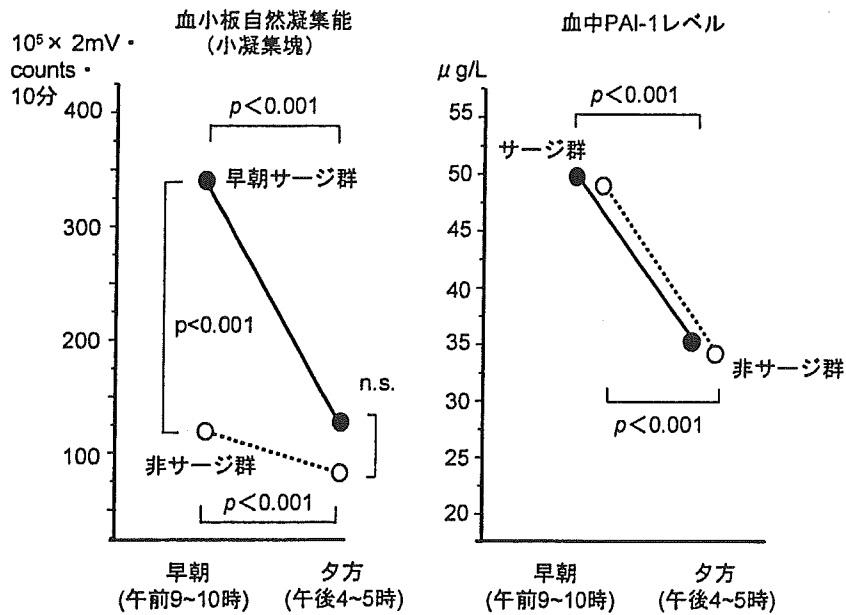


図49 早朝の血圧モーニングサージと血栓傾向

ぞれ71%と27%増加した¹⁶⁷⁾。しかし, フローサイトメトリーで評価したP-selectin, 活性型GPIIb, IIIaやGPIb-IX等の血小板活性化マーカーの発現には起立前後で有意差はみられなかった。起立により血小板数は15%, ヘマトクリットは7%増加し, ノルエピネフリンとエピネフリンレベルはそれぞれ189%と130%増加した。また, 凝固亢進マーカーであるプロトロンビンフラグメント1+2レベルも28%増加している。これらのことは, 早朝の血小板凝集の活性化は, 活性化血小板膜表面受容体の発現の増加ではなく, カテコールアミン, 血小板数の増加, 血液濃縮により

もたらされることが伺える。

加えて, 最近われわれは, 血圧モーニングサージの著しいものでは, 早朝の血小板凝集能が亢進していることを見出した(図49)。動脈硬化による狭窄血管部位では高ずり応力が生じ, フォンビルブランド因子を介した血小板凝集が引き起こされる¹⁶⁸⁾。したがって, 血圧モーニングサージ自体により狭窄部位で血流速度が高まり, 早朝の血小板凝集能亢進が引き起こされ, 心血管リスクを増加させる機序も考えられる。

④交感神経亢進

α アドレナリン作用性交感神経活性が血圧

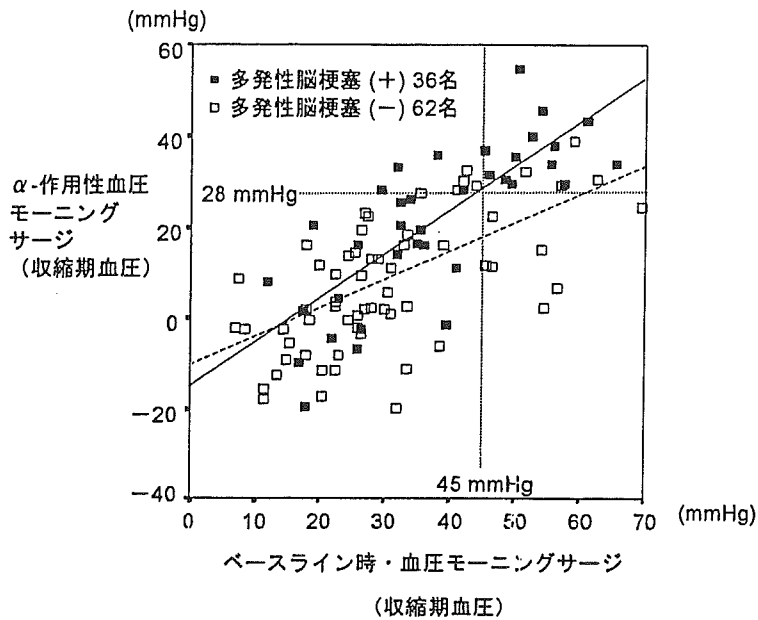


図50 α 作用性血圧モーニングサージと無症候性脳梗塞 (文献172)

モーニングサージに関与することが知られている¹⁶⁹⁾。実際、 α 遮断薬や中枢性交感神経作用薬の就寝前投与において、血圧モーニングサージがかなり特異的に抑制される^{170,171)}。最近われわれは、日本人高血圧患者を対象として夜間就寝前に α 遮断薬ドキサゾシンを投与した臨床研究の成績を発表した¹⁷²⁾。本研究ではドキサゾシンにより低下した血圧モーニングサージを、 α 作用性交感神経活性によるモーニングサージ(α 作用性血圧モーニングサージ)と定義した。 α 作用性血圧モーニングサージは血圧モーニングサージと正相関がみられたが、興味深いことに多発性無症候性脳梗塞を有する高血圧患者では α 作用性血圧モーニングサージが有意に大きかった(図50)。この成績から因果関係までは明らかでないが、高齢高血圧患者において、血圧モーニングサージのなかでも特に α 作用性血圧モーニングサージが、より無症候性脳梗塞の進展と関連が深いことが示唆される。

交感神経の活性化には、血圧モーニングサージを介さず心血管リスクを増加させる機序がある。すなわち、早朝の交感神経活性化は、直接作用として血管収縮性や血小板凝集能を亢進させる。特に明け方に多いREM睡眠時には交感神経

活動が活性化され、早朝の冠動脈スパズムを引き起こす。血圧モーニングサージが増加している群では、早朝にカテコラミンレベルが増加して、心拍スペクトル解析で評価したLF/HF比が増加していることが報告されている¹⁵⁵⁾。したがって、血圧モーニングサージ自体は早朝の交感神経亢進の現象をみているにすぎず、そのリスク病態の本質は早朝の交感神経活性亢進そのものであるという考えである。われわれは、早朝の交感神経亢進自体がリスクであったとしても、その血圧モーニングサージを介する経路が早朝の心血管リスクの増加に重要なインパクトをもつと考えている。この問題の結論を得るには、厳密には、早朝の血圧を選択的に低下させた場合に、臓器障害ならびに心血管予後が改善されるかを検討する必要がある。

この問題を解決するため、われわれは2003年度よりJapan Morning Surge-1 (JMS-1) 研究を実施中である。本研究は治療中高血圧患者で早朝血圧コントロールが不十分な約500名を対象に、 α 遮断薬ドキサゾシンの就寝前投与を行う厳格治療群と、現行の血圧コントロールを継続する通常治療群に無作為に割付け、患者データを管理するセンターを研究実施施設の外部に設置した

多施設共同介入試験である。本研究のエンドポイントは、血中脳性ナトリウム利尿ペプチドレベルと、尿中アルブミン排泄量の減少で、本試験は2005年に終了予定である。

⑤ レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系活性化

早朝の交感神経 α_1 受容体機能の亢進に加え、起立による腎血流量の低下により腎傍糸球体細胞からレニン分泌が刺激され、R-A-A系も活性化される。血中レニンやアルドステロンレベルは早朝に増加することが知られている。血中R-A-A系因子がどの程度、血压モーニングサージの成因に関与するかは明らかではない。むしろ、臓器障害の進展と心血管イベントには早朝の心血管系局所におけるR-A-A系の活性化が重要である可能性もある。

最近、動物実験において、心筋R-A-A系因子の遺伝子発現にも日内変動があることが報告されている¹⁷³⁾。本研究では、高血圧自然発症ラット(SHR)と正常血圧コントロールWister-Kyoto(WKY)ラットの左心室心筋を4時間ごとに分離し、RT-PCRを用いてmRNAレベルの日内変動を定量測定している。SHRとWKYラットともにこれらのmRNAは有意の日内変動を示し、ラットでヒトの早朝覚醒時にレニン、アンジオテンシン、アンジオテンシン1a型(AT1a)およびアンジオテンシン2a型受容体のmRNAレベルが、夜間に比較して増加していた。AT1a受容体拮抗薬カンデサルタンは、SHRにおいてのみこの早朝に相当する時間のAT1a受容体mRNAをアップレギュレーションし、ACE mRNAをダウンレギュレーションした。

また、マウス大動脈や血管平滑筋細胞において生物時計構成因子Per2, dbp, Bmal1の遺伝子発現に明確な日内変動が確認された¹⁶⁴⁾。この血管平滑筋細胞のmPer2発現はアンジオテンシンIIにより著明に一過性に増加し、続いて低下し、サーカディアンリズムがリセットされる。また、dbp, Bmal1の遺伝子発現のサーカディアンリズムも同期化される。このアンジオテンシンIIによるmPer2の誘導はAT1a受容体拮抗薬により

消失する。これらの成績は、アンジオテンシンIIがAT1a受容体を介して血管壁の時計遺伝子を誘導することを示している。

これまで、R-A-A系は臓器障害と心血管イベントに関与していることが多くの臨床研究で明らかにされており、そのメカニズムも分子生物学的研究により解明されてきた。加えて、局所R-A-A系のサーカディアンリズムが、中枢および心血管の末梢時計遺伝子とどの程度かわかり、心血管疾患の病態にどのように影響を与えるかを解明していくことは、今後の重要な研究課題である。

⑥ 凝固亢進・線溶系低下

早朝には凝固亢進状態が生じ、凝固線溶能が低下していることから血栓傾向にある。健常人においても、早朝には早期の外因系凝固亢進の指標とされる活性型第VII因子と、生体内のトロンビン生成の指標とされるプロトロンビンフラグメント1+2の血中レベルが増加しているとの報告がある¹⁷⁴⁾。詳細な機序はわかっていないが、早朝には凝固亢進状態が起こっていることが伺える。また、線溶系プラスミンの指標であるプラスミン・プラスミンインヒビター複合体が低下している。この低下は、おもに早朝にはPAI-1活性が亢進していることと相関している。実際に、急性心筋梗塞患者に対する組織プラスミノゲンアクチベータの臨床効果が、早朝では悪いことが報告されている。われわれの日本人高血圧患者を対象とした検討でも、無症候性脳血管障害と早朝血中PAI-1レベルが関連していた(表1)⁴⁷⁾。

このPAI-1発現のサーカディアンリズムを調節している転写因子がMaemuraらにより新たに発見され、CLIF (cycle like factor) と命名されている(Ball2, MOP9とも呼ばれる)¹⁶³⁾。CLIFはSCNを含むニューロンや血管内皮細胞に発現しており、サーカディアンリズムを調節している転写因子Clockとヘテロダイマーを形成する。アデノウイルスによる遺伝子導入により、CLIFとClockを過剰発現させたところ、PAI-1のmRNAが増加した。さらにトランスフェクションによ

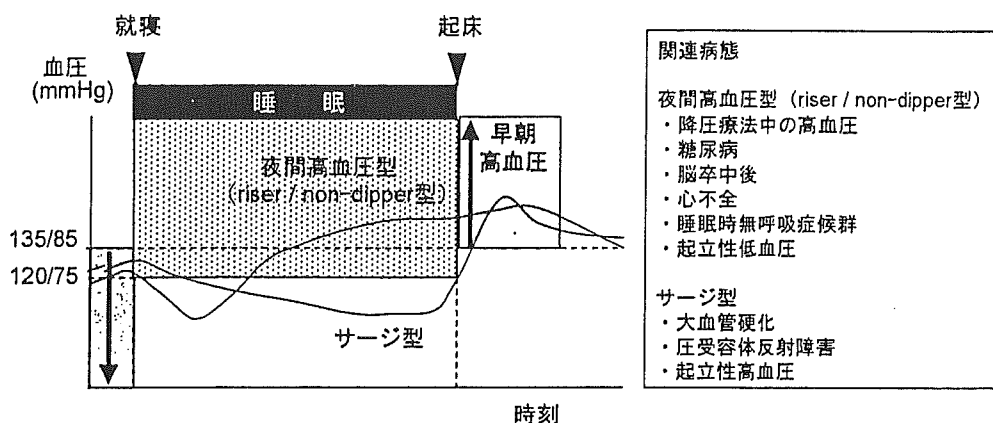


図51 早朝高血圧の2タイプの血圧日内変動異常 (自治医科大学) (文献178)

り Clock と CLIF は E-box 部位を介して, PAI-1 のプロモーター活性を増加させることが示された。したがって, 本研究により血管内皮細胞にある時計遺伝子が PAI-1 遺伝子の発現を末梢レベルで直接調節し, PAI-1 のサーカディアンリズムに関与していることが明らかにされた。

また, 血中 PAI-1 の日内変動は, 時計遺伝子に加え, 多くの代謝因子の影響も受けている。PAI-1 は血管のみならず, 肝臓や脂肪組織からも産生

されることが報告されており, ヒトでもアンジオテンシン II の持続注入により, その血中レベルが増加することが知られている¹⁷⁵⁾。また, PAI-1 は代謝性症候群で増加していることが知られており, インスリンにより血管内皮からの産生が増加する。

高血圧患者を対象とした最近のわれわれの研究では, 血中 PAI-1 の日内変動は血圧モーニングサージの程度とは直接の相関関係はなかった。

4. 早朝高血圧

これまでの臨床研究から, 早朝血圧レベルが脳・心臓・腎臓すべての心血管リスクと有意に関連していることは周知の事実である。

朝1回の血圧レベルを家庭で測定している大迫研究において, 早朝血圧レベルは随時血圧と比較して, 日本人地域一般住民の心血管死亡をより正確に予測している¹⁷⁶⁾。また, 最近, Kamoi らは2型糖尿病患者を対象にした研究で, 家庭血圧が130/85 mmHg以上を示す場合に早朝高血圧と定義した。早朝高血圧を呈する群では, そうでない群と比較して, 糖尿病性腎症や網膜症などの微小血管障害ならびに, 冠動脈疾患や脳血管障害などの大血管障害の合併率ははるかに高いことを報告した¹⁷⁷⁾。

高齢高血圧患者を対象とした自治医科大学 ABPM 研究の血圧モーニングサージ群は, 早朝の血圧レベルの高い早朝高血圧群であった¹⁴⁸⁾。

一方, 早朝高血圧を示す集団には, non-dipper型や riser型などの夜間高血圧から移行するタイプがある(図51)¹⁷⁸⁾。作用時間の短い降圧薬で不適切に治療されている高血圧患者¹⁷⁹⁾や, 糖尿病ならびに脳卒中後の患者などではこのタイプの早朝高血圧をきたす。riser型高血圧も血圧モーニングサージ群もともにそれぞれ独立して脳卒中リスクになる¹⁴⁸⁾。

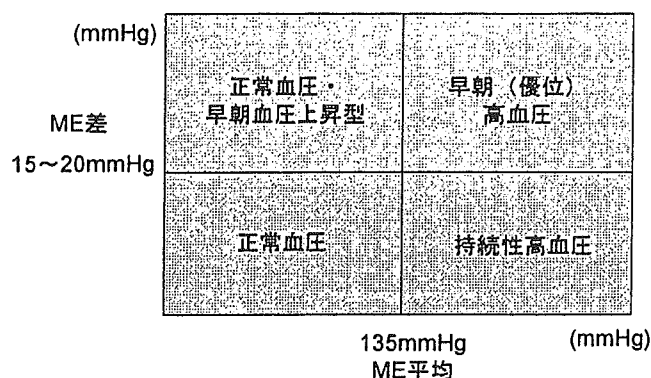
現在, 早朝高血圧の定義は確立したものはなく, コンセンサスも得られていない。自治医科大学 ABPM 研究では, 朝夕の血圧平均値レベル (ME 平均) に加え朝夕の血圧レベルの差 (ME 差) は, それぞれ独立して脳卒中イベントの予測因子となっていたことから (表8)¹⁸⁰⁾, われわれは図52に示す早朝血圧と就寝時血圧の両指標を用いた定義を用いている¹⁸¹⁾。通常, 家庭血圧を用い白衣高血圧を除外する場合には, 家庭で複

表8 高齢高血圧患者の脳卒中イベントの相対リスク
(自治医科大学 ABPM 研究: Wave 1) (文献 180)

収縮期血圧 (10 mmHg 増加)	相対リスク (95%信頼区間)	p 値
ME 平均	1.41 (1.19 ~ 1.67)	0.0001
ME 差	1.24 (1.08 ~ 1.42)	0.0025

高血圧患者 519 名

Cox 回帰分析で年齢, 性別, BMI, 喫煙, 糖尿病, 高脂血症, 無症候性脳梗塞, 降圧療法を補正



$$\text{ME 平均} = (\text{早朝収縮期血圧} + \text{就寝時収縮期血圧}) / 2$$

$$\text{ME 差} = \text{早朝収縮期血圧} - \text{就寝時収縮期血圧}$$

図52 家庭自己測定血圧を用いた早朝高血圧の診断
(自治医科大学)

数回測定した血圧平均値を用いることでコンセンサスが得られている。したがって、まず朝夕のME平均のカットオフ値 135/85 mmHgにより、白衣高血圧を除外した。その後、朝夕の血圧差 (ME差: 15~20/10 mmHg) により、「持続性高血圧」と「早朝(優位)高血圧」に分けた。すなわち、「早朝(優位)高血圧」は朝夕の血圧の平均値が高く、かつ朝夕の血圧変動性が著しい高血圧患者ということになり、朝夕の血圧差の少ない高血圧患者が「持続性高血圧」ということになる。また、早朝血圧のみの高値で早朝高血圧を定義しても、その患者の就寝時の血圧レベルはさらに高い可能性がある。この場合、早朝高血圧ではなく通常の持続性高血圧で、わざわざ「早朝」高血圧という必要はないと考える。

図53 にわれわれの早朝高血圧の定義を用い

た、自治医科大学 ABPM 研究の脳卒中リスクを示す¹⁸¹⁾。本解析では ME 平均 (収縮期血圧) のカットオフ値 135 mmHg および ME 差 (収縮期血圧) のカットオフ値 20 mmHg を用いて、朝夕の血圧変動の少ない白衣高血圧をコントロール群とした。その結果、「持続性高血圧」の脳卒中リスクは約2倍で、早朝(優位)高血圧では6.6倍にも増加していた¹⁸¹⁾。血圧平均値が低い白衣高血圧群においては、血圧変動がある程度大きい「早朝血圧上昇型」でも脳卒中リスクの増加はまったくなかった。

また、3ヵ月以上同一の降圧薬を内服中の高血圧患者を対象に、同様の定義を用いた4群で、心エコーで評価した左室心筋重量係数を比較したところ、早朝(優位)高血圧群で最も増加していた(図54)¹⁸²⁾。さらに興味深いことに、ME平均

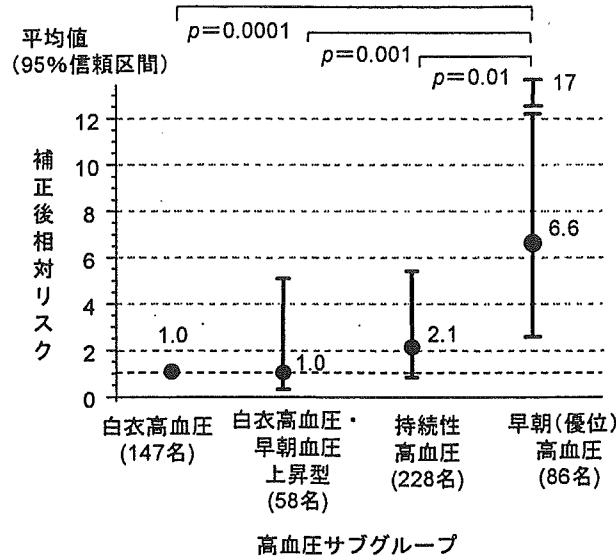


図 53 日本人高血圧患者の脳卒中相対リスク (自治医科大学 ABPM 研究 Wave 1) (文献 181)

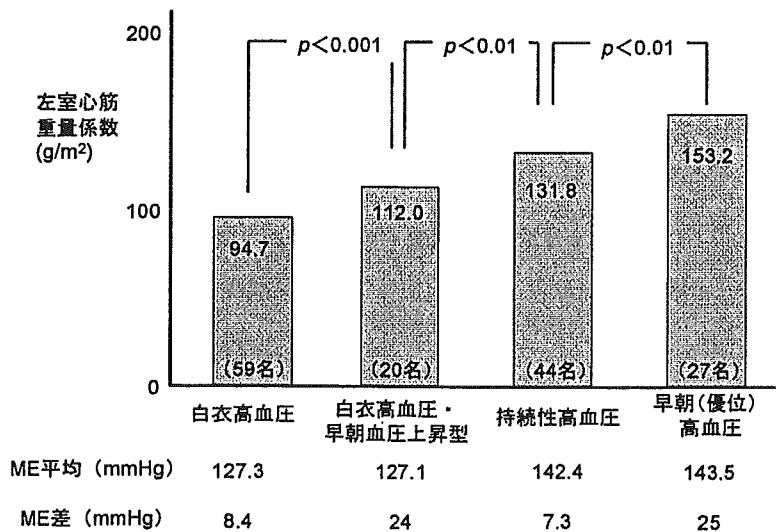


図 54 治療中高血圧患者の早朝高血圧と左室肥大 黒田, 菊尾ら. 日本高血圧学会発表 2003. 10. 31.

が低いレベルにおいても、白衣高血圧群に比較して、白衣高血圧・早朝血圧上昇型群でも有意に左室重量係数が増加していた。

以上の成績より、白衣高血圧を除外した真に

血圧レベルが高い高血圧患者において、家庭血圧を用いた「持続性高血圧」と「早朝(優位)高血圧」のわれわれの定義は、臨床上有意味があると考えている。

5. 個別高血圧治療

個人の降圧療法に際し、24 時間にわたる十分な降圧が最も重要であることはいうまでもない。そのためには、家庭血圧や ABPM を用いた診察

室以外で測定した血圧情報をガイドにした降圧療法を行う必要がある¹⁸³⁾。最近、家庭血圧や ABPM を用いて治療中の高血圧患者の予後

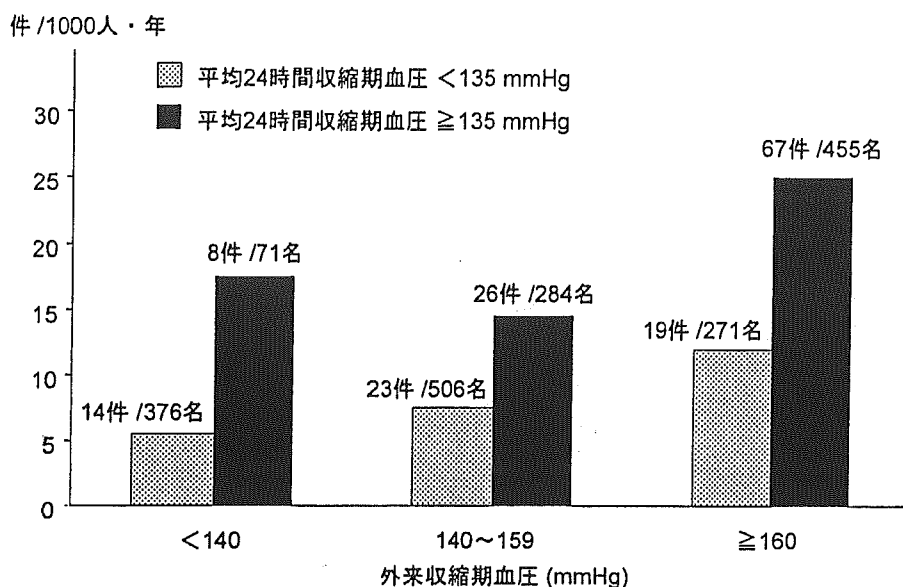


図55 治療中高血圧患者の心血管イベント発生率 (文献185)
Office vs Ambulatory Blood Pressure (OVA) 研究 (1963名, 5年間追跡)

検討した大規模多施設観察研究の成績が発表された。

治療中高血圧患者4939名を対象に、家庭血圧の有用性を検討したSHEAF (Self-Measurement of Blood Pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up) 試験では、家庭血圧を測定し、朝 (午前8時) と夕 (午後8時) にそれぞれ3回家庭血圧を測定し、4日間の平均をとり家庭血圧としている¹⁸⁴⁾。平均3.2年の追跡期間中に、324名に心血管イベントが生じた。家庭での自己測定では、収縮期血圧10 mmHgあるいは拡張期血圧5 mmHgの増大により、心血管イベントのリスクが17.2%および11.7%増加した。しかし、診察室血圧が同程度増加しても心血管イベントのリスクは増加しなかった。診察室および家庭血圧がともに正常の患者と比較して、診察室血圧が正常でも家庭血圧が高い、いわゆる“仮面高血圧”の心血管イベントの相対リスクは2.06倍であり、両方の血圧が高い持続性コントロール不良患者の1.96倍と同程度に高かった。一方、診察室血圧は高いが、家庭血圧が正常範囲にある“白衣高血圧”患者では1.18倍と、両方の血圧が正常範囲にある“良好コントロール群”と同程度のリスクであった。本研究は、日常高血圧診療におい

て、家庭血圧測定の重要性を明確に示している。

また、治療中の高血圧患者1963名を対象に5年間追跡したOVA (Office vs Ambulatory Blood Pressure) 研究の成績¹⁸⁵⁾でも、診察室血圧がいずれのレベルにおいても、ABPMの平均24時間収縮期血圧が135 mmHg以上の患者では、135 mmHg未満の患者に比較して心血管リスクが約2倍程度増加していた (図55)。したがって、降圧療法中の血圧コントロール状態の評価にもABPMが有用であることが証明された。

いずれの測定法で測定した診察室以外の血圧も、診察室血圧と比較して、心血管イベントとの関連が強かった。したがって、今後の高血圧診療は、これらの診察室以外の血圧をガイドにした降圧療法が主流になっていくであろう。しかし、その基準値を低めにせず家庭血圧をガイドに降圧療法を行った場合、むしろ心血管リスクは増加することが報告されている¹⁸⁶⁾。したがって、家庭血圧の目標基準値も135/85 mmHg以下であることを十分に認識してから、利用する必要がある¹⁸⁷⁾。

一方、血圧日内変動異常が血圧レベルとは独立した心血管リスクになることは明らかになりつつあるが、降圧薬により血圧日内変動を正常化

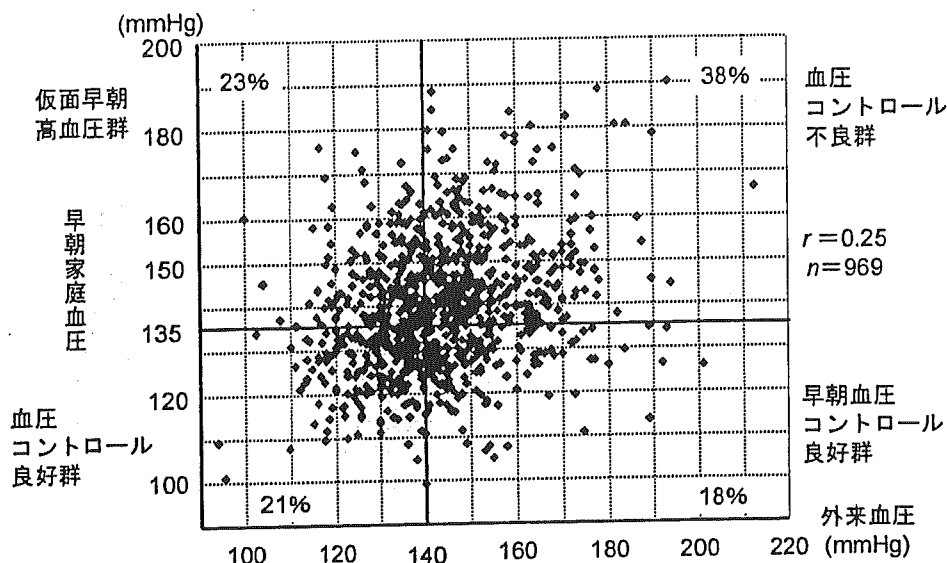


図56 Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) 研究 (文献188)
 治療中高血圧患者 969 名 (平均年齢 66.5 歳, 男性 42%), 参加医師 45 名, 参加施設 33 施設

し、血圧変動性を減少させることにより心血管予後が改善するかについてのエビデンスは、現在まだ得られていない。しかし、特に心血管イベントのハイリスク高血圧患者では、血圧変動異常を伴うことが多く、個々の血圧変動性を評価し、その異常を考慮した降圧療法が有用であると考えられる。降圧薬のクラスの違いにより、早朝高血圧や夜間血圧下降などの血圧日内変動に及ぼす効果は微妙に異なる。

日常診療においては、まず家庭血圧測定を行い、自宅での早朝と就寝時の血圧レベルをモニターすることが最初の第一歩である。朝(薬剤服用前)と夕(就寝前)の血圧平均を 135/85 mmHg 以下とし、同時に朝夕の収縮期血圧差を 15~20 mmHg 以内に抑制することが重要である。われわれの降圧療法中の高血圧患者を対象とした横断研究である J-MORE (Jichi Morning Hypertension Research) では、外来血圧が 140/90 mmHg 未満でコントロール良好と判断された高血圧患者のうち、約半数の早朝血圧レベルは 135/85 mmHg 以上を示した (図 56)¹⁸⁸⁾。このことは、外来血圧によるスタンダードな高血圧診療では早朝の血圧管理が不十分であることを示している。図 57 に示す非特異的および特異的療法を組

み合わせて、家庭血圧をガイドにした早朝高血圧をターゲットにした降圧療法を加えることが有用であろう。

非特異的治療として、24 時間持続する長時間作用型降圧薬を使用することが原則である。これにより、ME 平均を 135 mmHg (収縮期血圧) 以下に低下させることを目標にする。長時間作用型 Ca 拮抗薬や利尿薬がその典型薬剤である。1 日 1 回型の降圧薬においても、朝服用後、翌朝まで降圧力が持続する薬剤は少なく、その降圧力の持続は個人間で異なる。実際に処方をして、ME 差が 15~20 mmHg 以上である場合、朝夕 (あるいは就寝時) 2 分割処方がある場合もある。特異的治療としては、早朝に増悪する交感神経系や R-A-A 系の抑制薬の投与がある。α 遮断薬の就寝前投与により、早朝血圧が比較的特異的に低下することが報告されている。β 遮断薬単独では早朝血圧の特異的低下はみられない。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II (Ang II) 受容体拮抗薬の投与は特異的治療ともいえるが、実際に朝 1 回投与では翌日早朝まで降圧力が持続しない薬剤も多い。また、最近、心拍数増加の抑制作用も併せもっているシルニジピン、アゼルニジピンやジルチアゼム等の