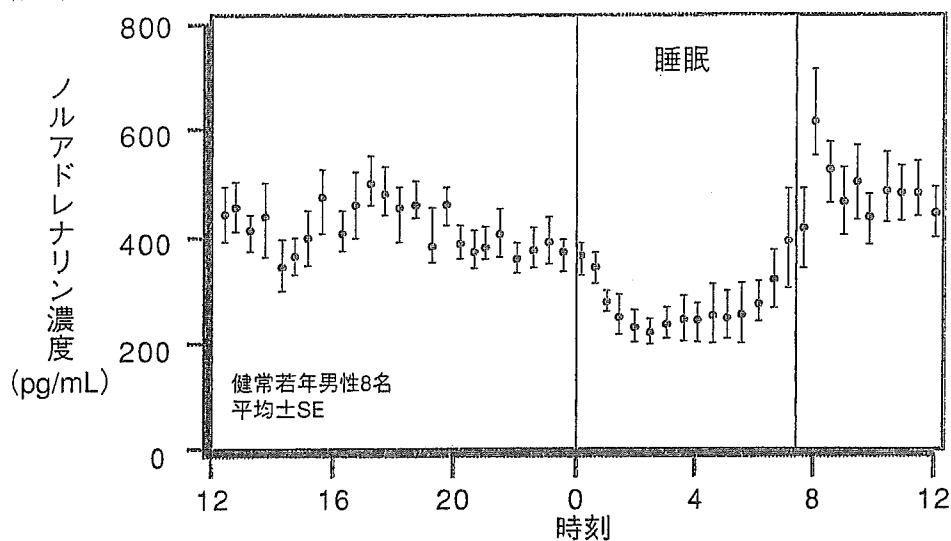


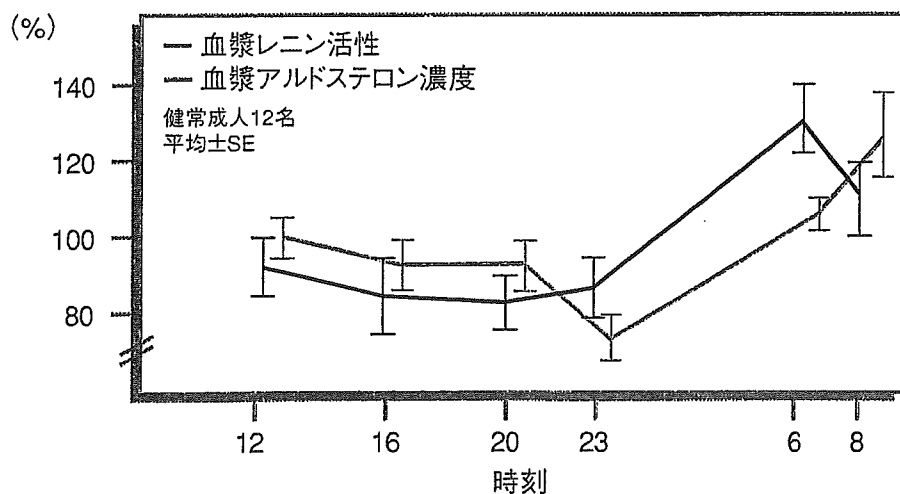
図1-2 血中ノルアドレナリン濃度の日内変動



SE：標準誤差

(J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 1210-1215)

図1-3 血漿レニン活性と血漿アルドステロン濃度の日内変動



SE：標準誤差

(Horm Metab Res 1990; 22: 636-639)

Non-dipperとriserの臨床的意義

通常、血圧は深夜に10%~20%の下降を示すことは前述したが、夜間の血圧下降が通常より小さいタイプはnon-dipperと呼ばれ、血圧日内変動異常群のサブタイプの1つと考えられている。こういった日内変動パターンの異常群では、正常な血圧下降を示すdipperと比較し、全標的臓器（脳、心、腎）の障害の発現頻度が増加し、また、心血管イベントについても予後の不良と関連している

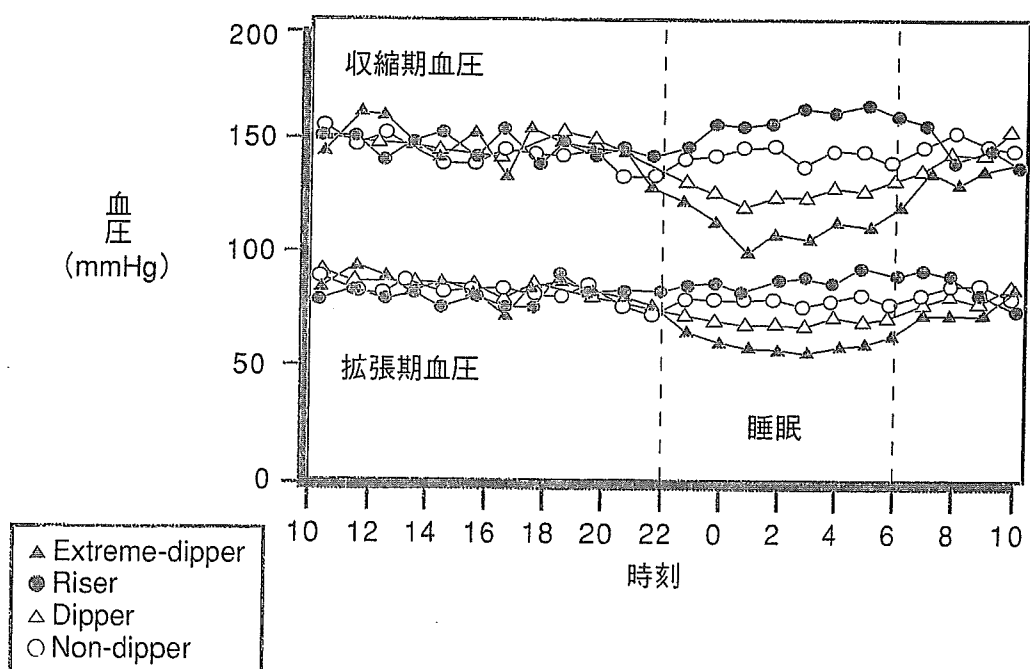
[13-22]。このnon-dipper型は加齢とともに増加し、高齢者の約50%に認められる。我々の自治医科大学ABPM研究（Wave 1）では、夜間の血圧下降が覚醒時の10%未満をnon-dipperと定義している。

また、この研究では血圧下降のタイプを夜間の血圧下降の程度に基づき、4つのサブタイプに分類している。この4つのサブタイプには、以下の2つの特異な型が含まれている。

- Riser —— 夜間の血圧レベルが昼間の血圧レベルよりも上昇するタイプ
- Extreme-dipper —— 夜間の血圧レベルの下降が著しく大きいタイプ（>20%対昼間レベル）（図1-4および表1-1）

自治医科大学ABPM研究（Wave 1）の結果では、riserは全ての心血管疾患において最も予後不良であり [19-21]、正常のdipperに比べ、頭部MRIによって評価した無症候性脳梗塞の頻度は有意に高かった [18]。この特異的な標的臓器である無症候性脳梗塞を有する場合、症候性の脳卒中イベントの発生が4～10倍という高い相対リスクを有することが報告されている [23]。事実、この研究

図1-4 夜間血圧下降サブタイプの24時間血圧レベル



(Hypertension 2001; 38: 852-857)

表1-4 血圧日内変動

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

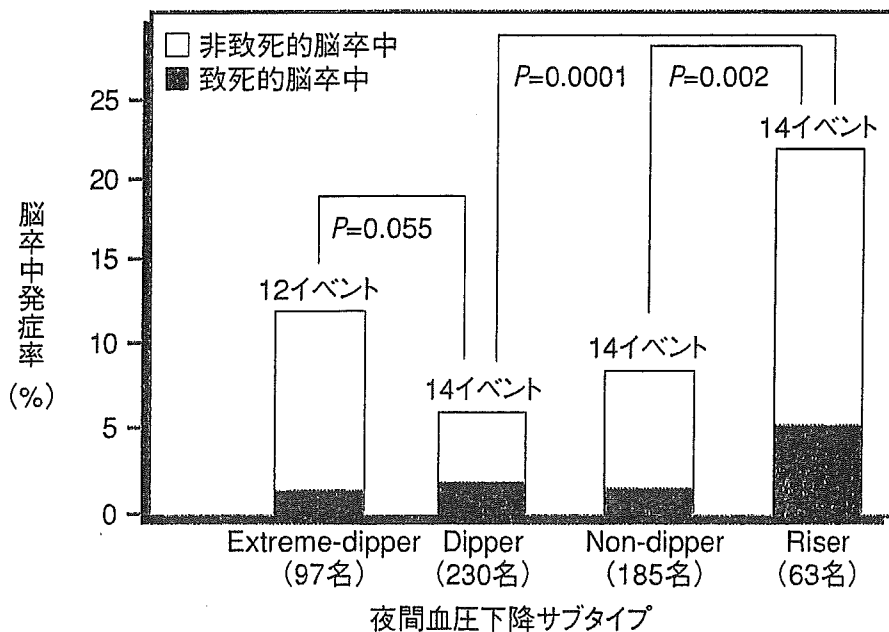
夜間血圧下降度（％）＝100 ×（1－睡眠時血圧 / 覚醒時血圧）

4つの夜間血圧下降パターンの定義

サブタイプ	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%

(Hypertension 2001; 38: 852-857)

図1-5 夜間血圧下降サブタイプ別の脳卒中発症頻度（高血圧患者）



全体で54名が発症し、うち虚血性35名（65%）、出血性7名（13%）、不明12名（22%）であった

（自治医科大学 ABPM 研究：Wave 1）

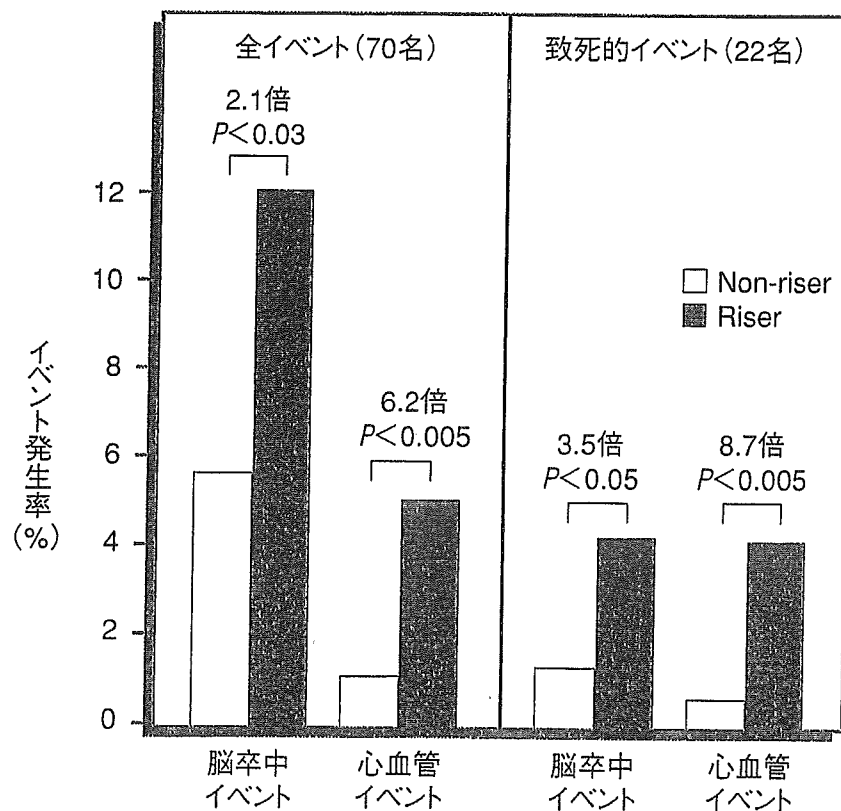
の追跡調査期間中、riserは脳卒中の発症頻度が最も高く、とくに致死発作が顕著であり、サブタイプの分析では出血性脳卒中の発症がより高頻度に認められた(図1-5) [20]。これらの脳卒中発作の発現に加え、riserにおいては、心臓突然死を含む心血管イベントの発現リスクも顕著に高かった(図1-6) [21]。

Non-dipperとriserにおける血圧コントロールのメカニズム

Non-dipperあるいはriserの夜間血圧がどのようなメカニズムによってコントロールされているのかについては、未だ解明されておらず、それぞれの患者の個別の要因によって左右されている。夜間の血圧動態に関与するさまざまな要因を表1-2に示した [22]。

Non-dipper型では、明らかに循環血液量の増加と食塩感受性が関与している [24]。内分泌異常に伴う二次性高血圧症の患者、あるいは糖尿病性神経障害や

図1-6 Riserとnon-riserの心血管イベント



(自治医科大学 ABPM 研究 : Wave 1)

表1-2 夜間血圧低下を示す病態

Non-dipper / Riser

血管内血液量増加（うっ血性心不全、腎不全など）

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、心移植後、起立性低血圧など）

二次性高血圧症（原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫など）

食塩感受性

睡眠の質の低下

睡眠時無呼吸症候群などの睡眠呼吸障害

メタボリック・シンドローム（肥満）

抑うつ

認知機能障害

高齢患者

黒人患者

進行性の高血圧性臓器障害（無症候性脳梗塞、深部白質病変、心肥大、微量アルブミン尿など）

Extreme-dipper

高齢患者

起立性高血圧

血圧モーニングサージ

α アドレナリン作動性交感神経活性亢進？

脱水？

大動脈スティフネス増大？

シャイ・ドレージャ症候群のような自律神経障害を有する患者においても、non-dipper型を示す報告がある [25]。24時間ホルター心電図計によって得られた心拍数の変動をパワースペクトル解析した結果、non-dipperを示す患者では自律神経活動の日内変動も低下していることが報告されている [26]。我々の自治医科大学ABPM研究においても、extreme-dipperでは夜間交感神経活動の低下が、一方、non-dipperでは昼間に交感神経活動の低下が認められ、さらにnon-dipperでは夜間の副交感神経活動の亢進抑制が報告されている [27]。

高齢高血圧患者においては、起立時の血圧変動や神経体液因子もまた、夜間における血圧下降の異常とある程度の関連性があり [28,29]、riserでは起立性低血圧を示すこともある [28]。 α_1 遮断薬であるドキサゾシンの就寝前投与によって、収縮期血圧の平均値はそれぞれdipperで0.7 mmHg、non-dipperで12 mmHg、riserで18 mmHgの下降を示し、non-dipperとriserの下降には有意差が認められた (いずれも $P<0.01$) [30]。これらの結果は、血圧の日内変動の異常は、自律神経活動の異常と密接に関連していることを示唆している。

睡眠障害や睡眠時無呼吸症候群のような呼吸障害を有する患者では、non-dipper型の夜間血圧変動パターンを示すことが多い。すなわち、睡眠中の低酸素状態による微小覚醒の頻繁な出現や、交感神経の活動の亢進がnon-dipper型の変動をもたらすのではないかと考えられる [31]。最近の研究では、正常な夜間血圧の下降を示す患者に比べ、non-dipperでは夜間の身体活動が増加していることが報告されている [32]。夜間の身体活動の増加とは、おそらくトイレへ行くとか水を飲む等であり、睡眠の質の低下につながると考えられる。この身体活動の増加は、睡眠の質に影響を与え、睡眠中に頻発する無意識の微小覚醒は、交感神経の活性化をもたらすと考えられる。あるいはまた、夜間の身体活動の増加は、内分泌系に対して作用する交感神経を直接、活性化することが考えられる [33]。これらの研究は、睡眠薬あるいは抗不安薬の使用による睡眠の質の変化が夜間の血圧下降に影響を与え、その結果として、無症候性あるいは症候性の脳血管障害へ進展することを示唆している。すなわち、夜間の身体活動を軽減し、睡眠の質の向上を図ることは、とくにnon-dipperにおいては血圧のより正常な日内変動リズムを回復する方策の1つと考えられる [33]。高齢者においても同様に睡眠の質の向上を図ることによって、心血管疾患のリスクを軽減できるであろう。

夜間の血圧下降と心血管イベントの発生時間との関係について検討した報告は、今のところ見あたらない。しかし、心血管イベントの発生頻度の時間帯による変動は、non-dipperにおいては少ないと考えられる。抑うつ状態の患者では、夜間における急性心筋梗塞の発症が多いことが報告されている [34]。また、糖尿病患者では、急性心筋梗塞の発症時間に顕著な好発時間帯は認められない [35]。新たに心血管疾患のリスクファクターとして注目されている抑うつ状態

には、睡眠の質の低さが関与している。最近の研究によると、男性において抑うつが血圧日内変動の障害と関連し（すなわちnon-dipper型へ移行）、この現象は身体活動による変動とは関連していないことがわかっている [36]。

Extreme-dipper

Non-dipperやriserの他に、もう1つのサブタイプとしてextreme-dipper が挙げられる。このグループの患者は、dipperよりもさらに大きな夜間の血圧下降を示し、血圧日内変動異常のサブタイプの1つとして分類できる [18]。高齢の持続性高血圧患者におけるextreme-dipperは、脳卒中の発症リスク、とくに非致死性脳卒中の発症リスクがriserより低く、dipperよりも高かった（図1-5） [20]。また、ベースライン時の頭部MRIでは、dipperに比べ、extreme-dipperで、より多くの無症候性脳梗塞が認められた。このことからextreme-dipperは、比較的小さな非致死性脳梗塞（ラクナ梗塞）のリスクを有することが推測される [20]。また、extreme-dipper は α アドレナリン作動性交感神経活性が関連するモーニングサージや、極端な起立性高血圧に加え、循環血液量の低下に伴う動脈ステイフネスが増加すると考えられる [18,22,28,29]。このように血圧変動パターンが異常な患者に対し、自由行動下血圧の変動パターンに基づいた個別治療を行うことによって、極端な血圧変動性の結果として引き起こされる無症候性の高血圧性臓器障害や、心血管疾患を回避することができるであろう [37-41]。事実、extreme-dipperでは、降圧薬治療によって夜間の心筋虚血発作の発現が増加することが報告されており、これは冠動脈狭窄が関与している [42]。extreme-dipperについては、その臨床的意義とその管理に関して、さらなる研究が必要である。

Clinician's Manual on
Early Morning Risk Management in
Hypertension

第2章

血圧モーニングサージ

Morning surge in blood pressure

第2章

血圧モーニングサージ

血圧モーニングサージは、血圧日内変動の一要素であり、夜間の血圧下降とある程度の相関が認められている。心臓と脳の臨床および無症候性イベントが最も好発する時間帯は午前中であり、モーニングサージは、心血管疾患の重要な規定因子の1つと考えられる（図1-1;p.13）[1-8]。血圧モーニングサージが心血管疾患の直接的な原因となっているかどうかについては、まだ解明の余地があるものの、明らかな関連性が立証されつつある。過度な血圧モーニングサージは心血管疾患のリスクファクターの1つと考えられ、とくに高血圧の標的臓器における自動調節能が障害されている高齢高血圧患者に発現しやすいと考えられる [43, 44]。

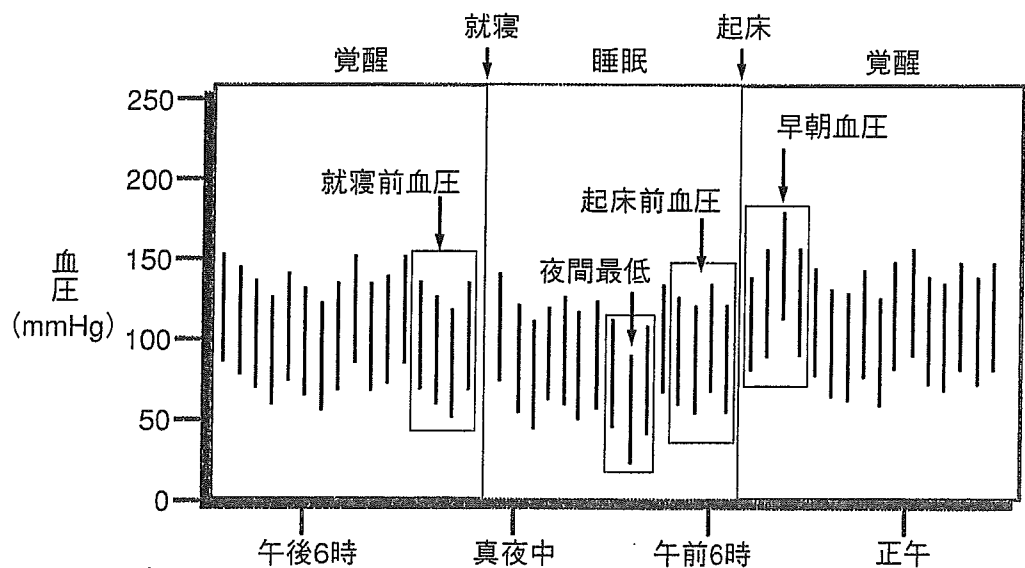
血圧モーニングサージの定義

血圧モーニングサージの定義についてのコンセンサスは得られていないが、我々の自治医科大学ABPM研究では、早朝収縮期血圧と夜間の最低収縮期血圧の差を「日内サージ (sleep-trough surge)」と定義した（図2-1）[4]。この日内サージは、2つのサージから構成されており、1つは早朝収縮期血圧と起床前収縮期血圧の差である「起床サージ」、もう1つは、起床前収縮期血圧と夜間最低収縮期血圧の差である「起床前サージ」である。起床前サージは、睡眠の質と関連し、一方の起床サージは、圧受容体反射の障害に関連していると考えられる。本研究では、起床後2時間の4回の測定 of 血圧平均値を早朝収縮期血圧とし、夜間の最低点を含んだ3回の測定 of 血圧平均値（すなわち夜間最低点+その直前・直後の血圧）を夜間最低収縮期血圧とし、日内サージを算出した。全患

者の日内サージの平均±標準偏差 (SD) は、 34 ± 18 mmHgであった。そして、全患者における日内サージの上位10%を示すカットオフ値は55 mmHgとなったため (図2-2上段)、この値にしたがって上位10%の群 (55 mmHg以上の53名：血圧モーニングサージ群) と、それ以外の群 (466名：非サージ群) とに分けて検討を行った。両群の24時間血圧レベルを図2-3に示す。血圧モーニングサージ群は、非サージ群と比べ、早朝の時間帯に高い血圧レベル (すなわち早朝高血圧) を示した。

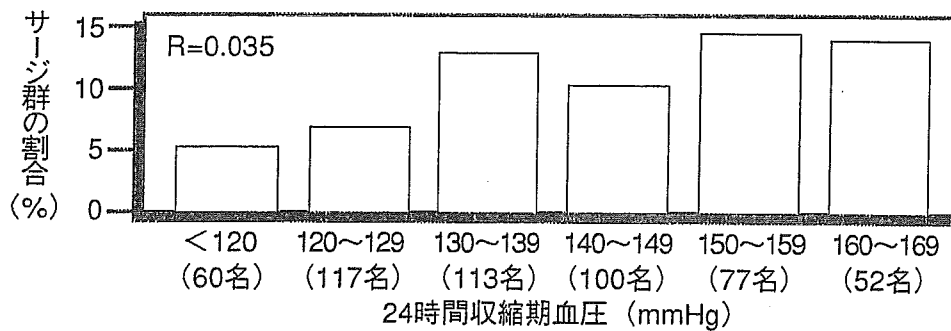
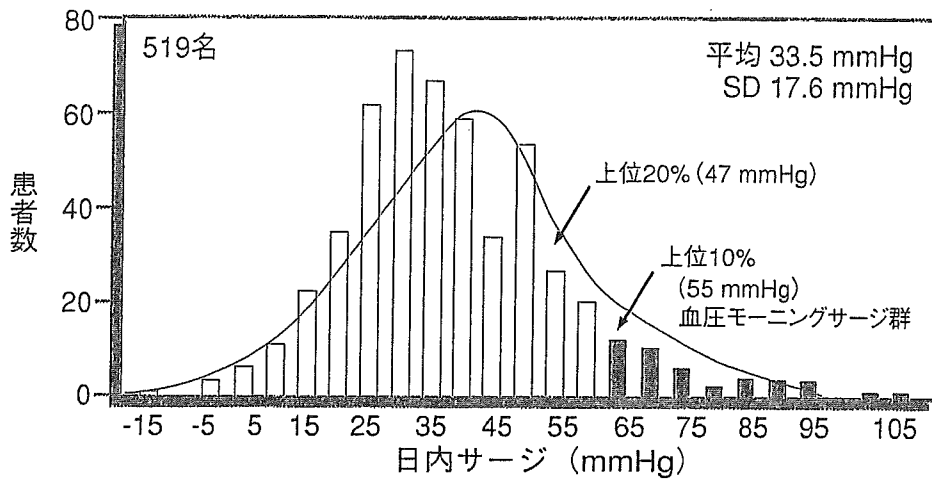
加齢とそれに伴う24時間血圧レベルの上昇は、過度なモーニングサージを発現させる重要な規定因子である。本研究の対象である高齢高血圧患者においても、24時間収縮期血圧が高値を示す患者の多くが血圧モーニングサージ群に分類された (図2-2下段)。以上、さまざまな検討がなされているが、研究者によって血圧モーニングサージの定義が異なることに注意しなければならない。ある研究者は、起床直後に測定した早朝血圧と起床前血圧の差としている。これ

図2-1 血圧モーニングサージの定義



日内サージ=早朝収縮期血圧-夜間最低収縮期血圧
 起床サージ=早朝収縮期血圧-起床前収縮期血圧
 起床前サージ=起床前収縮期血圧-夜間最低収縮期血圧
 平均睡眠に基づくサージ=早朝収縮期血圧-平均睡眠時収縮期血圧

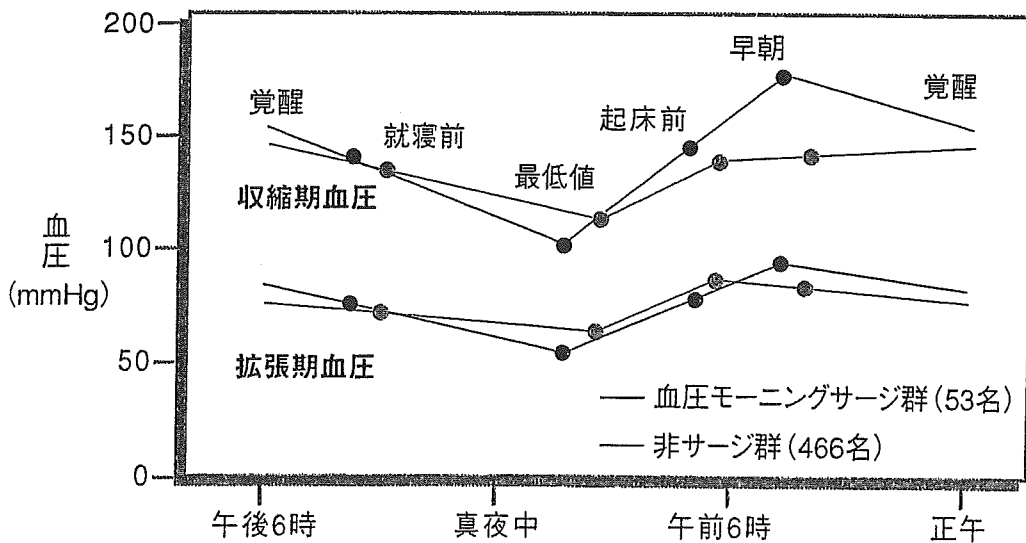
図2-2 高血圧患者の日内サージの分布



SD：標準偏差

自治医科大学ABPM研究 (Wave 1) (Circulation 2003; 107: 1401-1406)

図2-3 血压モーニングサージ群と非サージ群の24時間血圧レベル



自治医科大学ABPM研究 (Wave 1) (Circulation 2003; 107: 1401-1406)

は、すでに述べた起床サージの定義と比較的類似している。また、別の研究者は、午前中に測定した最高血圧もしくは平均血圧と睡眠中の夜間平均血圧の差と定義している。

心血管イベントとの関連

血圧モーニングサージが心血管および脳血管イベントのリスクファクターであることを示すプロスペクティブ研究としては、比較的小規模のものが2つある。高齢高血圧患者を対象に実施した自治医科大学ABPM研究（Wave 1）[44]と、フランスでの研究である[45]。自治医科大学ABPM研究は、高血圧患者519名（平均年齢72歳）を対象としたプロスペクティブ研究であり[44]、ベースライン時に24時間自由行動下血圧測定（ABPM）とともに頭部MRIにより無症候性脳血管疾患を評価し、その後41ヵ月にわたって脳卒中イベントの発生を追跡した。

本研究において、日内サージと起床サージは、双方とも脳卒中リスクと有意な相関を示した。血圧モーニングサージ群と非サージ群の年齢（年齢幅2歳）と24時間収縮期血圧レベル（血圧幅4 mmHg）が同等となるよう補正した検討の結果、脳卒中イベントの発生頻度は、非サージ群よりも血圧モーニングサージ群で高く、血圧モーニングサージ群における脳卒中イベント発生の相対リスク（RR）は、2.7であった（表2-1：非サージ群との比較，ウェイト付きCox回帰分析）。

また、夜間血圧下降状態と過度な血圧モーニングサージには、予想どおり有意な相関がみられた。夜間血圧下降状態と血圧モーニングサージ（収縮期血圧で10 mmHg）を同一モデルに入れ、Cox回帰分析を行った結果を表2-2に示す。本解析において、脳卒中イベントの発生と関連がみられたのは、年齢、24時間血圧およびベースライン時の無症候性脳梗塞の頻度であり、その他の因子（性別、BMI [肥満指数]、喫煙の有無、糖尿病、高脂血症）と脳卒中イベントの発生には有意な関連はみられなかった。日内サージについては、前述のリスクファクターと夜間血圧下降状態を補正しても脳卒中イベントの発生と有意かつ独立した相関性を示し、早朝の収縮期血圧が10 mmHg上昇すると、脳卒中リスクは25%上昇することが認められた。そして、riserは脳卒中イベント発生の重要な予測指標として残ったが、extreme-dipperでは、血圧モーニングサージの補

表2.1 高血圧患者の血圧モーニングサージと脳血管障害（年齢と血圧を調整）

	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	76	NS
24時間収縮期血圧値 (mmHg)	142	142	NS
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	1.5	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 (%)	17	7.0	0.04

相対リスク (RR) = 2.7

平均値あるいは%を表示, NS: 有意差なし

自治医科大学ABPM研究 (Wave 1) (*Circulation* 2003; 107: 1401-1406)

表2.2 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

	相対リスク (RR) (95%信頼区間 [CI])	P値
血圧モーニングサージ (収縮期血圧10 mmHg)	1.25 (1.06~1.48)	0.008
夜間血圧下降型 (Dipper型との比較)		0.025
Extreme-dipper型	1.43 (0.59~3.43)	0.426
Non-dipper型	1.76 (0.78~4.01)	0.175
Riser型	2.71 (1.02~7.21)	0.047

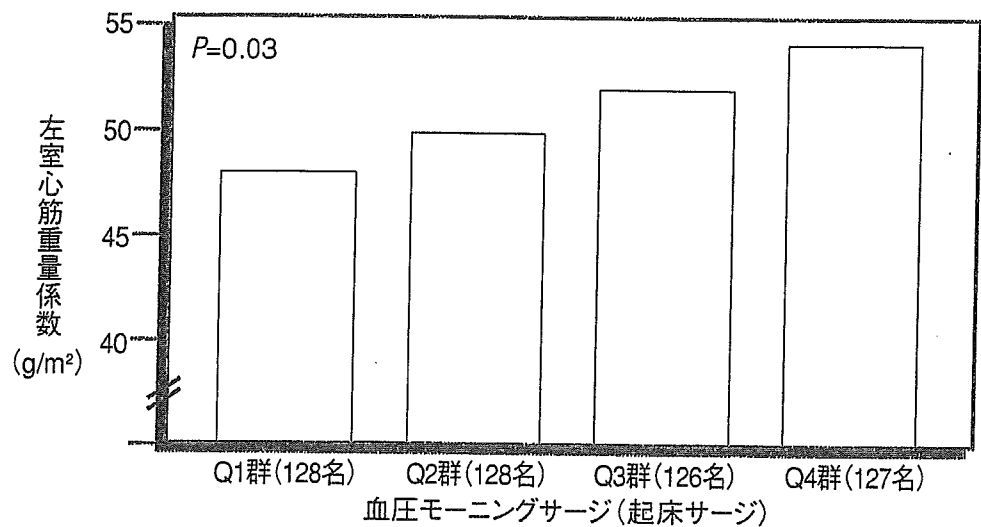
高血圧患者519名

Cox回帰分析で年齢、24時間血圧、無症候性脳梗塞を補正 (*Circulation* 2003; 107: 1401-1406)

正を行うと、これらのリスクは消失した。したがって、高齢高血圧患者においては、extreme-dipperによるリスクの一部は、おそらく過度な血圧モーニングサージによるものと説明できるだろう。こういった過度な血圧モーニングサージは、年齢や24時間自由行動下血圧レベル、夜間血圧下降状態、無症候性脳血管疾患といった心血管リスクとは独立した脳卒中の重要なリスクファクターであると考えられる。

最近、フランスで行われた高血圧患者507名を対象としたプロスペクティブ研究においても同様の結果が得られている [45]。本研究では、起床サージの値にしたがって対象集団を4分位に区分した。起床サージは、起床時に測定した早朝収縮期血圧と起床前収縮期血圧の差として算出している。24時間血圧レベルは各4分位の間でまったく差がないにもかかわらず、起床サージが大きい群ほど左室心筋重量係数 (LVMI) が上昇し (ベースライン時に心エコーで評価)、追跡期間中の心血管合併症の発症頻度も高かった (図2-4および図2-5)。多変量解析

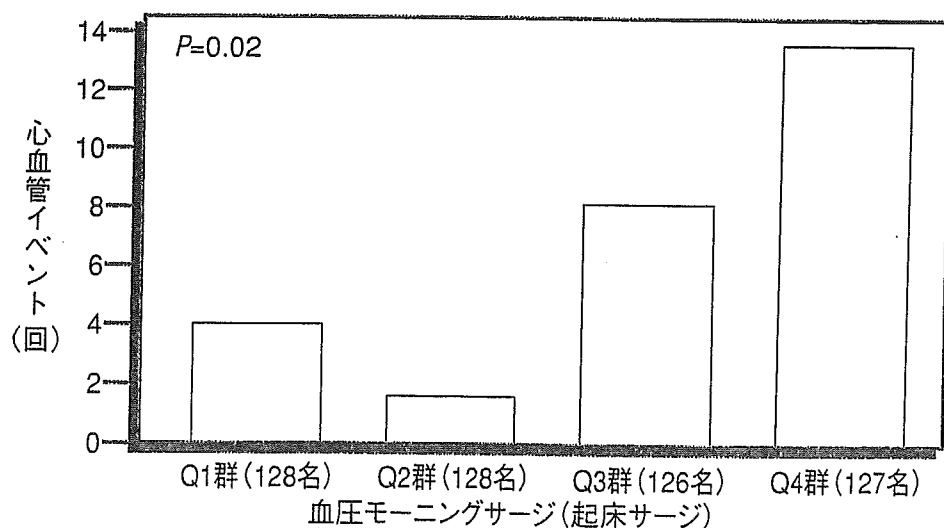
図2-4 高血圧患者の血圧モーニングサージと左室心筋重量係数



Q : 4分位

(J Hypertens 2004; 22: 1113-1118)

図2-5 高血圧患者の血圧モーニングサージと心血管イベント



Q : 4分位

(J Hypertens 2004; 22: 1113-1118)

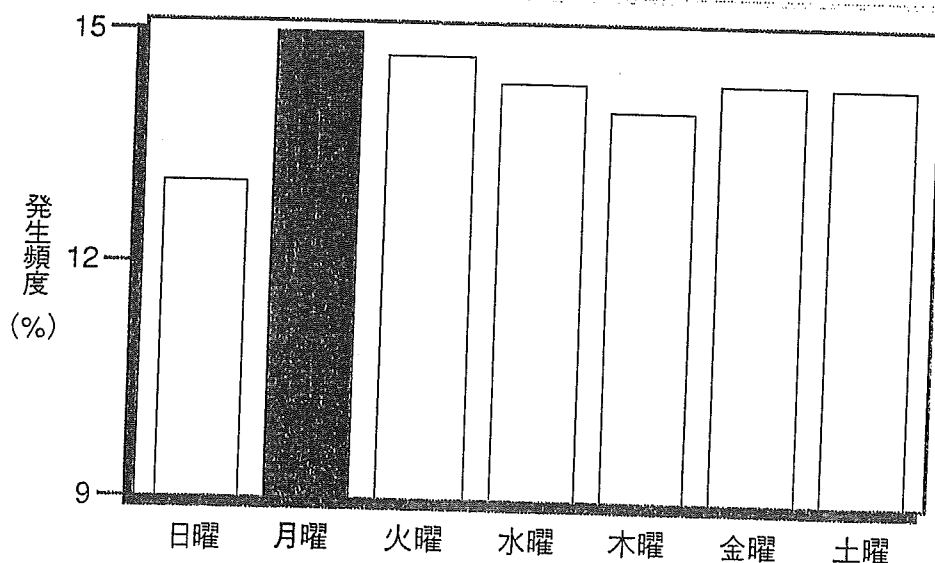
により、こうした起床サージは、年齢および24時間血圧レベルとは独立して心血管リスクとなることが確認されている。

心血管リスクは、1週間の中の曜日によって変動することはよく知られており、心血管イベントは“月曜”に最も多く発生する。心臓突然死の連続症例を調査した大規模な研究では、そのピークは月曜という顕著な週間変動性を示した(図2-6) [46]。最近のユニークな研究としては、地域一般住民を対象として、7日間にわたる24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) の検討が報告されている [47]。本研究では、夜間就寝時血圧には明らかな週間変動は認められず、一方、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たことが報告されている。早朝血圧レベルと血圧モーニングサージは月曜に最大値を示しており(図2-7)、この「月曜モーニングサージ (Monday morning surge)」が心血管リスクに寄与していると考えられる。

高血圧性標的臓器障害

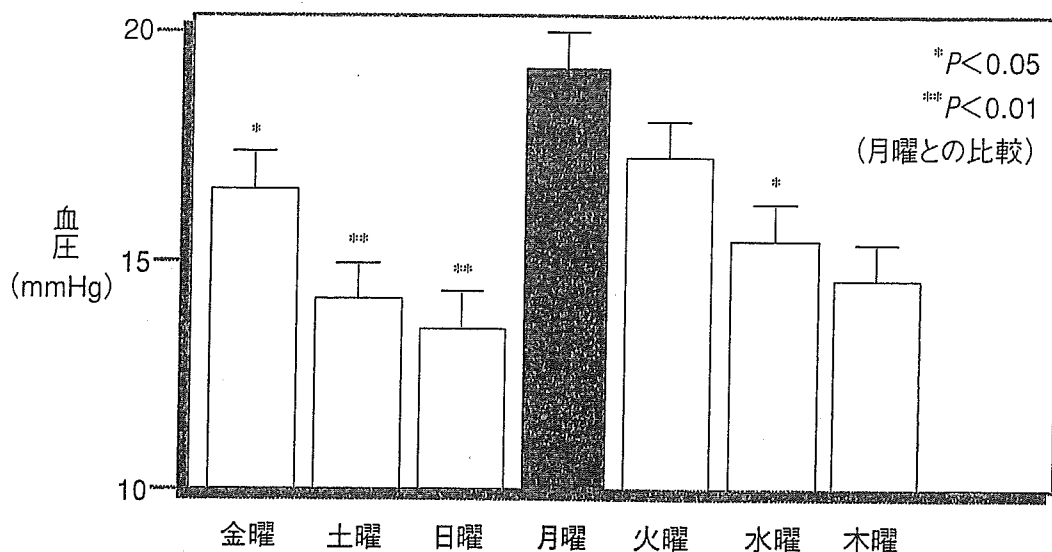
血圧モーニングサージは、高血圧性標的臓器障害とも明らかに関連する。自治医科大学ABPM研究 (Wave 1) における頭部MRIを用いたベースライン時の無症候性脳梗塞の評価では、非サージ群よりも血圧モーニングサージ群に多く無症

図2-6 心臓突然死の周内変動



Population-based Berlin Medical System Data (連続症例24,061名) (Eur Heart J 2000; 21: 315-320)

図2-7 血圧モーニングサージの日内変動



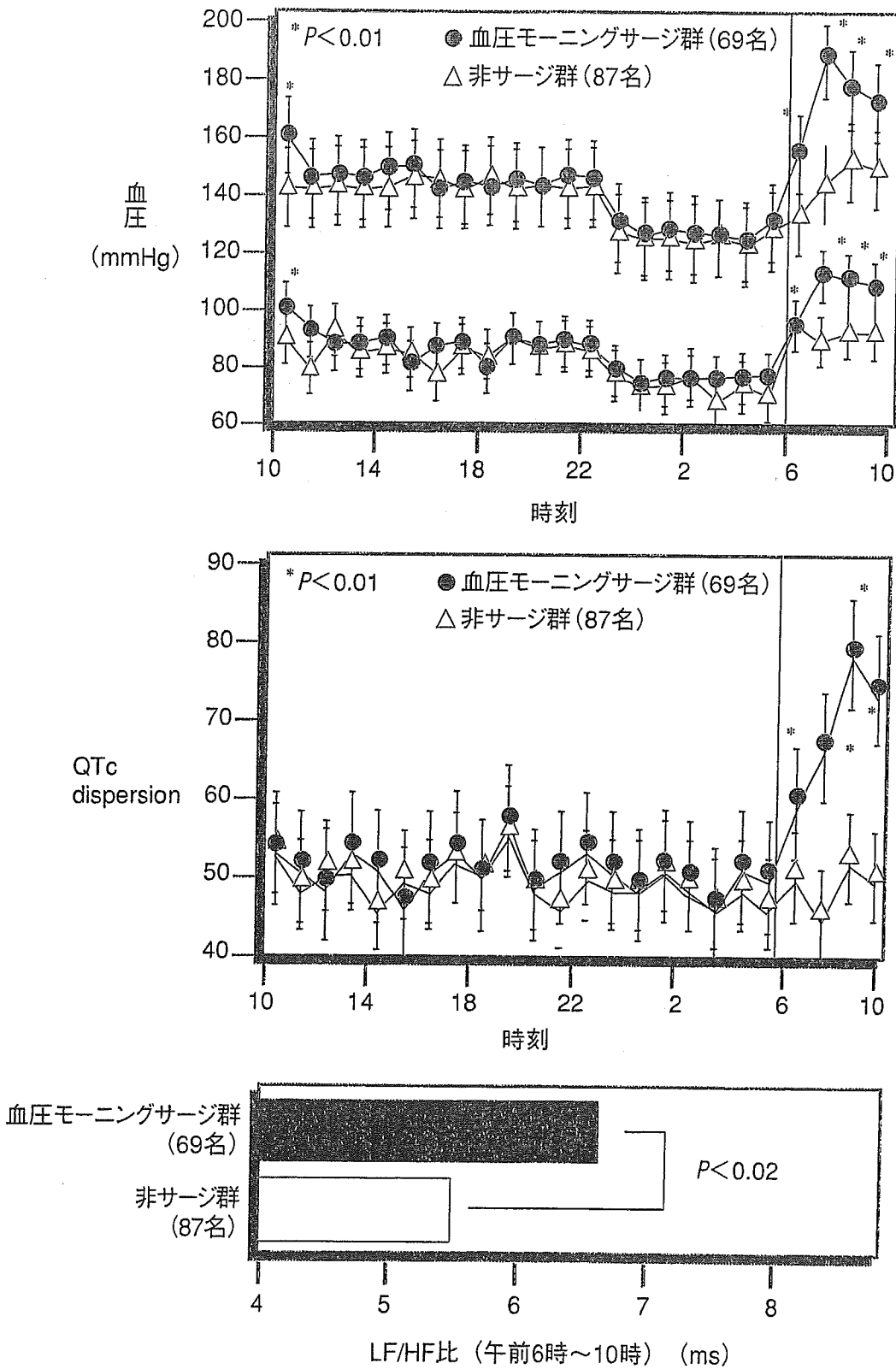
地域一般住民135名からのデータ

(Am J Hypertens 2004; 17: 1179-1183)

候性脳梗塞が検出された（とくに多発性無症候性脳梗塞が多くみられた）（表2-1）[44]。極端な血圧モーニングサージは、高血圧性心疾患の発症を増加させると考えられる。この自治医科大学ABPM研究によると、高齢高血圧患者における起床時の血圧サージ（起床時間はアクチグラフで正確に同定した）は、心エコーで評価した左室心筋重量係数（LVMI）と高い相関を示した [48]。フランスの研究でも本研究と同様の結果が見出されている（図2-4および図2-5）[45]。

さらに別の研究では、血圧モーニングサージを呈する高血圧患者は早朝のQTc間隔が延長しており、QTc dispersion（最大QTcと最小QTcの差）も増大していることが示された（図2-8）[49]。興味深いことに、血圧モーニングサージ群のこのようなQTc異常は、早朝時間帯に限ってみられた。また、心拍変動スペクトル解析の結果、交感神経活動の心拍変動指数であるLF/HF比は、非サージ群よりも血圧モーニングサージ群が有意に高かった。以上より血圧モーニングサージ群では、早朝の交感神経活動の亢進によってQTc延長やQTc dispersionがもたらされたと考えられる。QTc dispersionの増大は、左室肥大および心室性不整脈の発症へ結びつくという報告があり、QTc異常を引き起こすような極端な血圧モーニングサージもまた、高血圧患者における朝の心室性不整脈や突然死のリスクを増大させること示唆される。

図2.8 高血圧患者における血圧モーニングサージとQTc dispersion



QTc: 心拍数を補正したQT間隔, LF/HF比: 低周波成分/高周波成分の比

(Hypertension 2003; 41: 237-243)

糖尿病における合併症

診察時の血圧が正常を示す新規2型糖尿病患者を対象とした横断研究によると、微量アルブミン尿を呈している群とそうでない群において、昼夜の血圧が同程度であったにもかかわらず、早朝血圧レベルと血圧モーニングサージは有意差をもって微量アルブミン尿群が高値を示した（図2-9）[50]。

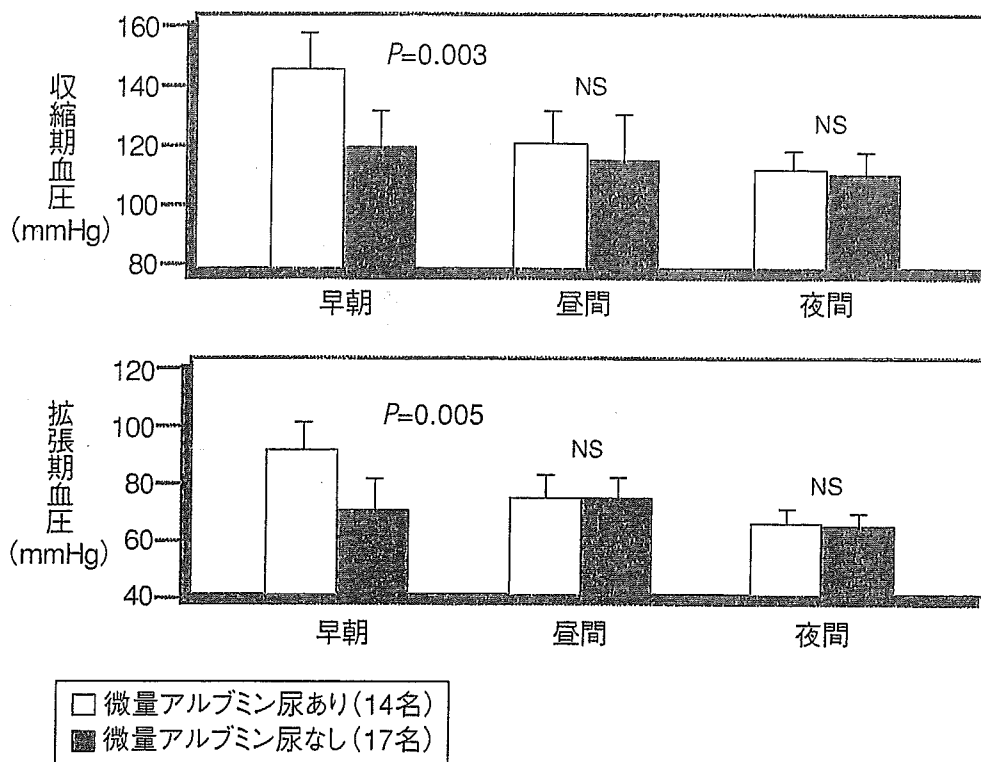
2型糖尿病患者に関する別の研究では、早朝高血圧（家庭での早朝血圧が130/85 mmHg以上）を有する患者は、糖尿病性腎症や網膜症、微小血管障害、ならびに冠動脈疾患や脳血管疾患などの大血管障害の発現頻度が著明に高いことが報告されている（図2-10）。また、本研究では、外来血圧レベルのみが高血圧である場合には、これらの合併症の発症と相関がないことも示されている [51]。

最近、2型糖尿病を有するか、または有さない高血圧患者に対し、頭部MRIで無症候性脳梗塞を評価する研究が行われた。高血圧患者を4群に分け検討したところ、白衣高血圧を有する糖尿病患者群と持続性高血圧を有する非糖尿病患者群における多発性の無症候性脳梗塞の頻度は、同等であった（図2-11）[52]。また、最も高い多発性無症候性脳梗塞のリスクを示したのは、糖尿病と持続性高血圧の双方を有する患者群であった。糖尿病を有する高血圧患者は求心性リモデリングが進行しており、高血圧患者では、糖尿病が左室相対的壁肥厚を増大させていると考えられる（図2-12）[53]。実際、予後が最も悪い求心性肥大は、糖尿病を有する高血圧患者でより多く見出される。

糖尿病患者は、とくにその中でも自律神経障害を有する場合、夜間血圧下降が生じないnon-dipperのパターンを示すことが多い。こうしたnon-dipperは、微量アルブミン尿に先行して現れ [54]、予後不良の病態へとつながることが考えられる [55]。

糖尿病は、かねてより最も重要な心血管疾患のリスクファクターの1つとされているため、糖尿病患者の血圧目標値は非糖尿病患者よりも低値に設定し、夜間血圧レベルと早朝血圧レベルをより厳格にモニターすべきである。

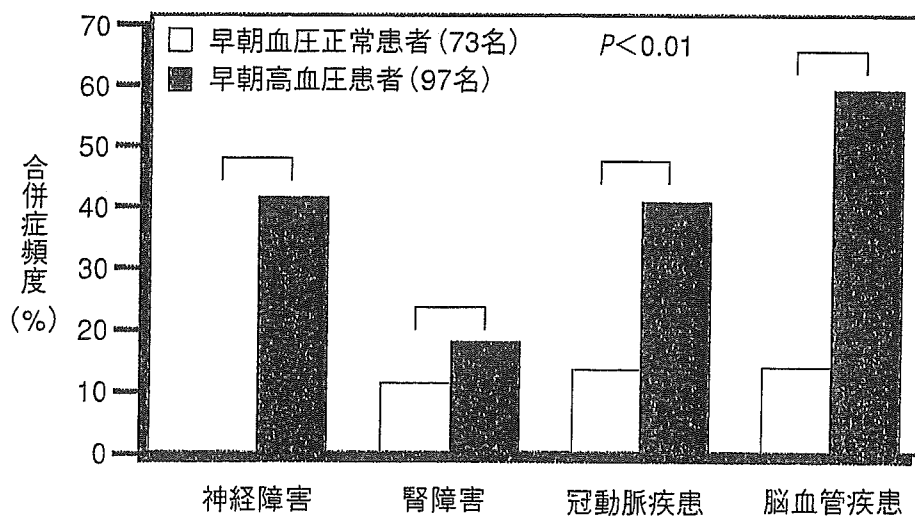
図2.9 新発2型糖尿病患者の尿中微量アルブミンと早期血圧



NS : 有意差なし

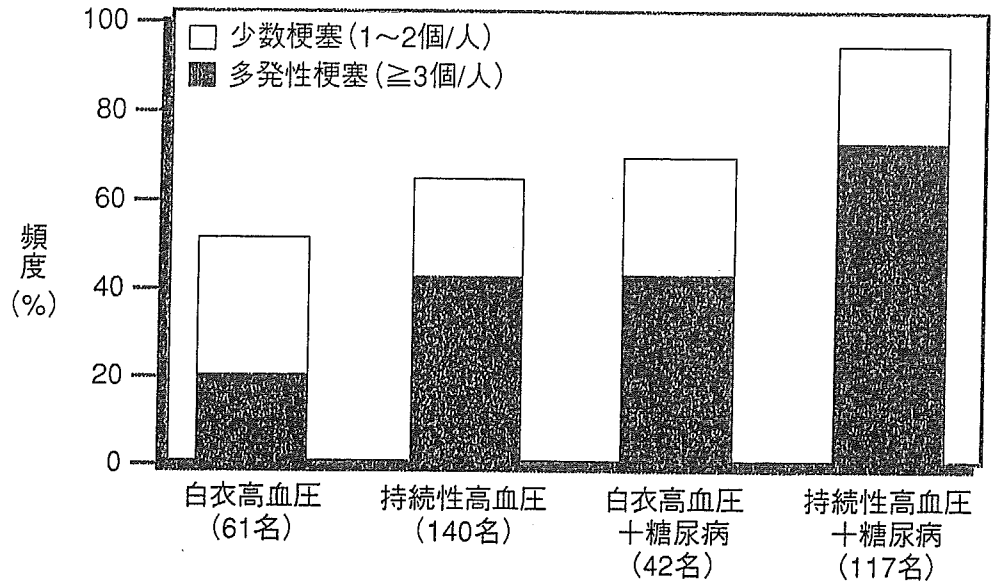
(N Engl J Med 2003; 348: 260-264)

図2.10 2型糖尿病患者の早期高血圧と合併症



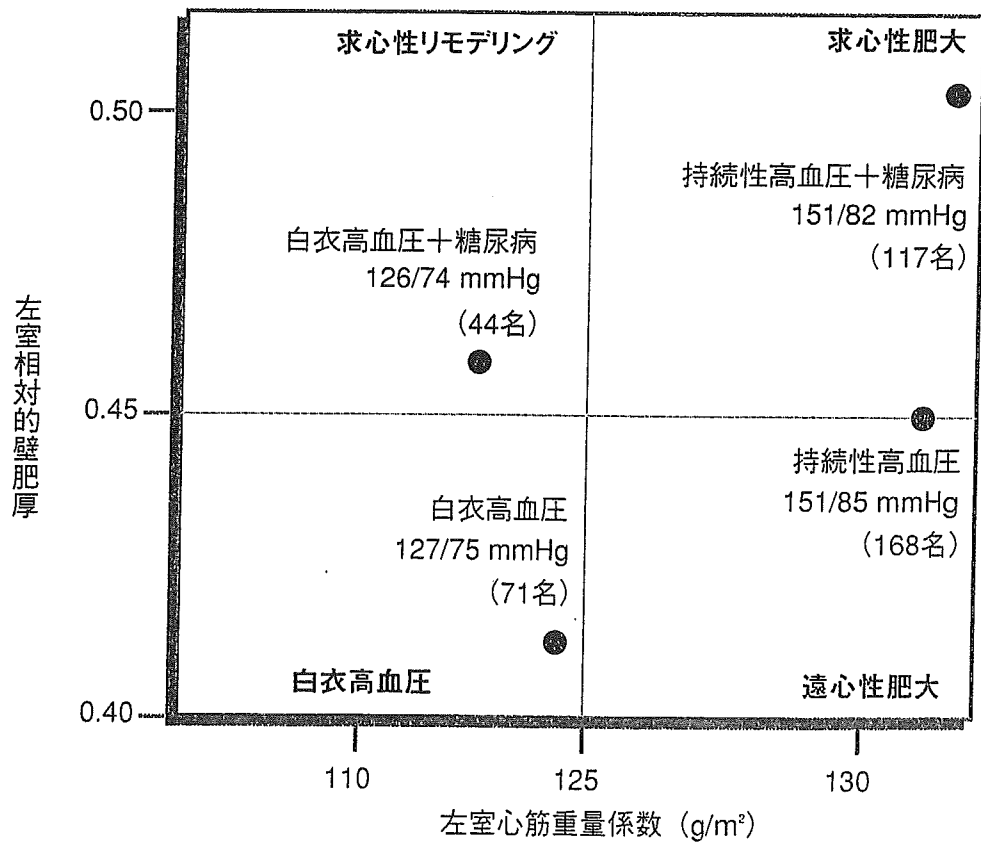
(Diabetes Care 2002; 25: 2218-2223)

図2-11 無冠候期脳梗塞にみられる高血圧と糖尿病の関係



(Stroke 2003; 4: 2471-2474)

図2-12 左室リモデリングにみられる高血圧と糖尿病の関係



(Am J Hypertens 2005; 18: 23-29)