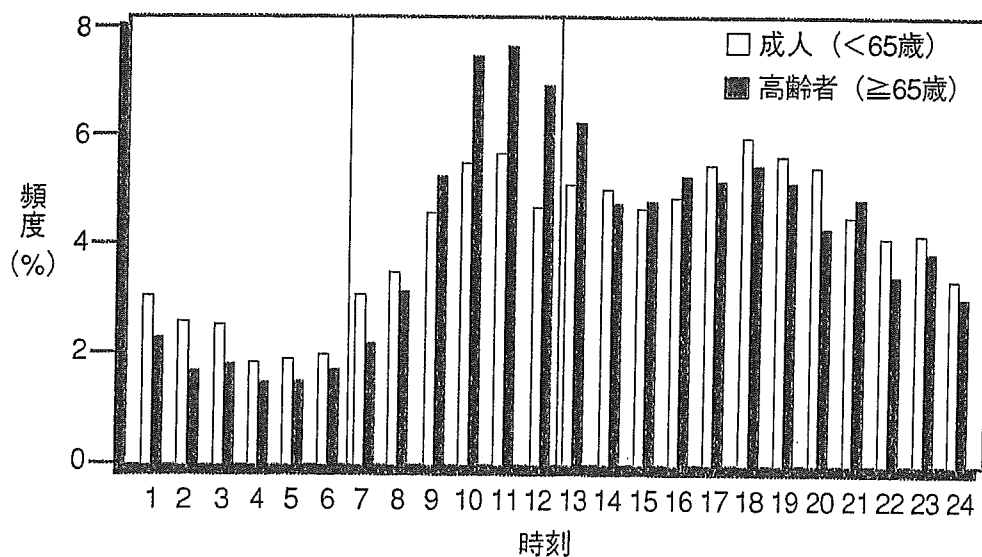


血圧モーニングサージをもたらす心血管リスクの増大

標的臓器の血流自動調節能が障害された高血圧患者にとって、血圧モーニングサージは標的臓器障害や心血管イベントのリスクを増大させると考えられる。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、一部は、加齢または高血圧性臓器障害による圧受容体反射の障害が血圧モーニングサージと密接に関与している可能性がある。そのため、血圧モーニングサージによるリスクは、血流自動調節能が障害された標的臓器においてさらに増大すると考えられる。このような患者における体血圧のモーニングサージは、標的臓器の内圧モーニングサージに直接結びつくと考えられる。たとえば糖尿病患者は、たとえ血圧が正常であっても腎血流の自動調節能が障害されている可能性がある。こうした患者の体血圧のモーニングサージは、直接、糸球体内圧モーニングサージをもたらし、腎機能の悪化を招くと考えられる。また、高齢高血圧患者についても標的臓器の血流自動調節能が障害されている傾向があり、高齢高血圧患者の心血管イベントは比較的若い成人に比べ、朝に顕著にみられる（図2-13）[46]。

以上より、臓器の血流自動調節能が障害された糖尿病患者や高齢者、または左室肥大や微量アルブミン尿、ならびにその他の標的臓器障害を有する高リスクの高血圧患者では、血圧モーニングサージと早朝高血圧をより厳格にモニタ

図2-13 糸球体内圧の日内変動



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

一し、日常的に管理する必要がある。たとえ診察室で測定した血圧が正常であっても、家庭血圧測定や24時間自由行動下血圧測定（ABPM）によって朝の血圧レベルをモニターすることが大切である。

Clinician's Manual on
Early Morning Risk Management in
Hypertension



第3章

早朝の心血管リスク発生の メカニズム

Mechanism of morning
cardiovascular risk

第3章

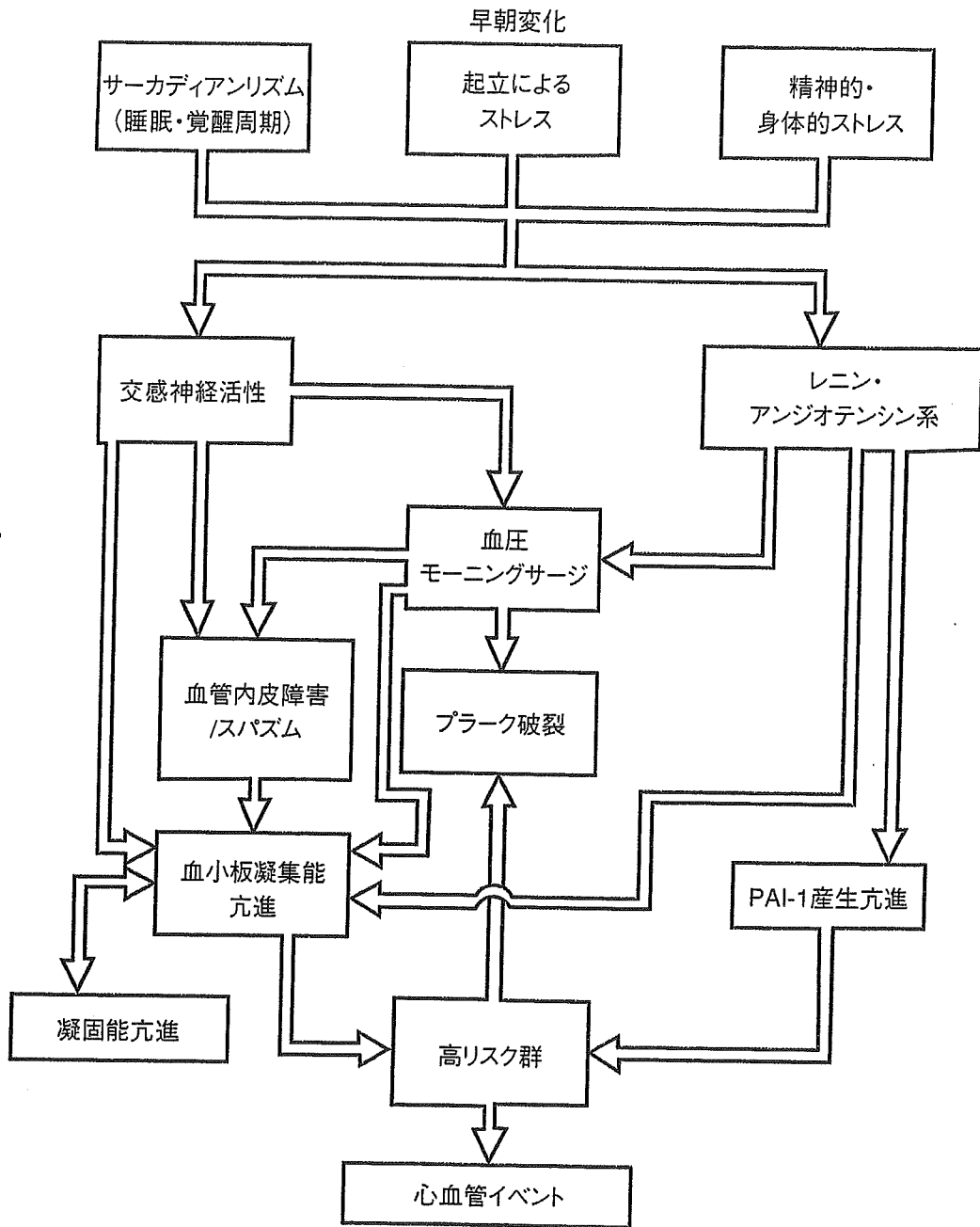
早朝の心血管リスク発生のメカニズム

血圧モーニングサージは、高血圧性臓器障害の増大や、朝の時間帯における心血管イベント発生のトリガーになると予測されているものの、そのメカニズムは明らかになっていない。我々の自治医科大学ABPM研究（Wave 1）において早朝の脳卒中発症の頻度は、非サージ群に比べ、血圧モーニングサージ群のほうが有意に高かった。しかし、本研究でみられた44件の脳卒中イベントのうち、30件は虚血性、6件は出血性、8件は不明であり、出血性の脳卒中の発症に他との有意差はみられなかった [44]。よって、早朝の脳卒中発症の増加は、血圧モーニングサージによる血圧上昇のみでは十分に説明できないと考えられる。同様に心血管イベントの発生についても、血圧モーニングサージを含めたあらゆるリスクファクターが同時に活性化することによって引き起こされると考えられる（図3-1） [43]。本章では、早朝に増悪する心血管イベントのリスクファクターと血圧モーニングサージの関連に影響を及ぼす因子について述べる。

交感神経活動

交感神経活動の亢進、とくに α アドレナリン作動性交感神経の活性化 [56] によって、抵抗血管の緊張が高まる。このことが血圧モーニングサージ発生に寄与していると考えられる。さらに冠動脈スパズムは、早朝に生じやすい。また、血中コルチゾール濃度の上昇は、カテコールアミンの血管収縮作用に対する冠動脈感受性を亢進する。とりわけ α アドレナリン作動性交感神経の活性化と、それに関連する血圧モーニングサージは、高齢高血圧患者における多発性無症候性脳梗塞と密接に関連している [57]。

図3-1 心血管イベントの早朝発症メカニズム



PAI-1：プラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター-1

(J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42 (Suppl): S87-S91)

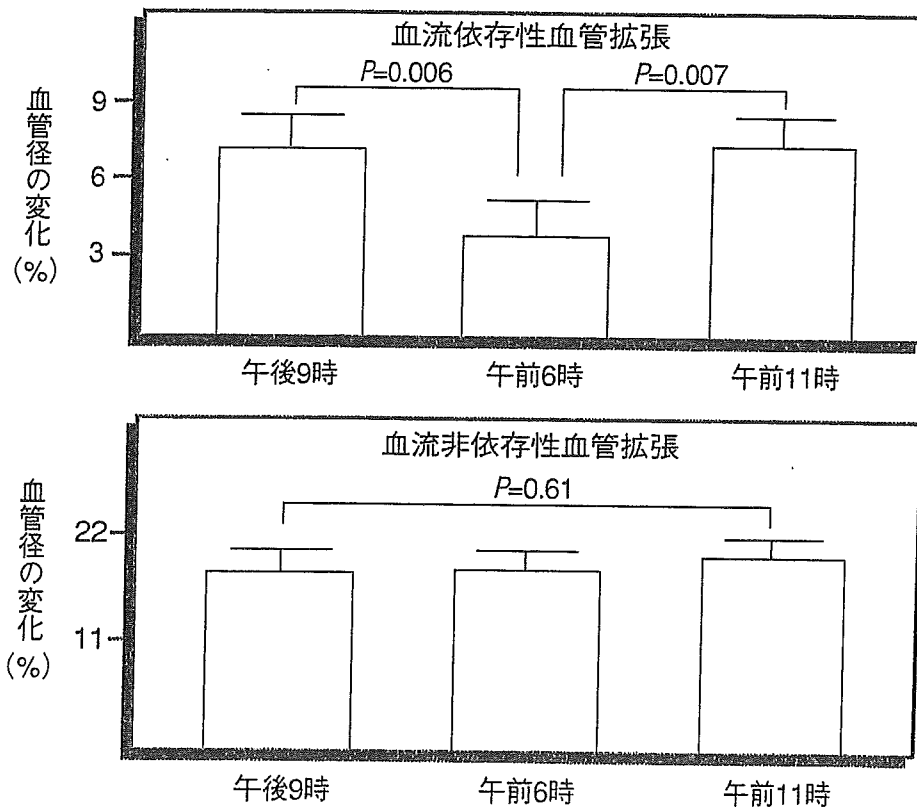
血管内皮障害

高血圧患者のみならず、健常人においても早朝は、他の時間帯（午前の遅い時間帯や夕方）と比べ、血管内皮機能の指標である上腕動脈の血流依存性血管拡張反応（Flow-Mediated Dilatation：FMD）が低下していることが示されている。一方、血流非依存性血管拡張は、早朝と他の時間帯との間で差がみられなかった（図3-2）[58]。この健常人における早朝のみにみられる内皮細胞障害の程度は、糖尿病や高脂血症のような心血管リスクを有する患者と同程度であった。

血小板活性化

その他、早朝の心血管リスクに関連する因子として、血小板凝集能の亢進、ヘマトクリット値の上昇、フィブリノゲンの増加が挙げられ、これらは血液粘

図3-2 健常人における早朝の血管内皮機能低下



健常人 (30名, 平均年齢41.6歳)

(Circulation 2004; 109: 2507-2510)

性の上昇をもたらす。早朝の起床時にこれら因子の増悪が引き起こされる [59]。このメカニズムの1つとして、血管スパズム発生のトリガーと考えられる血圧モーニングサージによって、血管壁に対するずり応力が増加することが考えられる。さらにアテローム硬化性の狭窄血管部位においては、ずり応力が増強し、血小板が活性化する [60]。このように血圧モーニングサージは、早朝の血小板凝集も直接引き起こすと考えられる。

止血異常

前述のように血小板凝集能が亢進する早朝には、血栓傾向が高まると考えられる。さらに、組織プラスミノゲン・アクチベータ (t-PA) の活性を阻害することによって線溶系を抑制するプラスミノゲン・アクチベータ・インヒビター (PAI-1) もまた、早朝に増加することが示されている [61]。このPAI-1産生は、末梢組織の時計遺伝子 [62] や、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の構成成分によって制御されている (アンジオテンシン II の注入によってPAI-1値が上昇することが示されている [63])。以上のように、早朝には心血管イベントのリスクファクターの増悪が同時に引き起こされ、血栓傾向が生じる。

血管内皮細胞障害の指標であるフォンビルブランド因子 (VWF)、*in vivo*におけるトロンビン産生の指標であるプロトロンビンフラグメント1+2 (PF 1+2)、およびPAI-1の早朝の血漿中濃度は、糖尿病患者 [64] や無症候性脳血管障害を有する高血圧患者 [65] において、これらを併発していない高血圧患者よりも有意に高かった。これらも標的臓器障害を進行させ、心血管イベントをもたらす因子となりうる。また、非糖尿病の高血圧患者における血中インスリン濃度は、インスリン抵抗性症候群に関連した止血異常と関連していた [65]。

時計遺伝子

時計遺伝子は視床下部の視交叉上核に存在するが、最近、末梢組織にも存在していることが確認された [66]。中枢および末梢の時計遺伝子は、日内変動性を示す神経体液因子の代謝やその作用も制御していると考えられるが、どの程

度まで影響を及ぼしているのかは明らかになっていない。末梢時計遺伝子は、PAI-1産生やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）を修飾することが知られており、これらの日内変動に部分的に関与していることがわかっている [62,67]。

ストレスと睡眠の質の低下

糖尿病や高血圧、高脂血症、喫煙といったリスクファクターに慢性的にさらされている心血管リスクが高い患者では、さらに以上に述べた早朝に増悪するリスクファクターが加わり、それが相乗的ないし相互依存的に心血管イベントの引き金になると考えられる。また、これらの早朝に増悪するリスクファクターは、ストレスによっても変動することが知られている。たとえば、血栓性リスクファクターや血圧は、震災や災害のような急激なストレスによって増悪する [68-70]。こうした過剰なストレスや睡眠の質の低下はまた、これまでに述べてきた早朝のリスクファクターも変動させる要因と考えられる。

第4章

**心血管リスクの
予測因子としての早朝高血圧**

**Morning hypertension as a
predictor of cardiovascular risk**

第4章

心血管リスクの予測因子としての 早朝高血圧

早朝血圧レベルの臨床的意義

地域一般住民を対象とした研究では、家庭血圧自己測定による早朝の血圧レベルは、心血管イベントの予測因子として最も適していることが報告されている [71]。我々の自治医科大学ABPM研究 (Wave 1) でも、高齢高血圧患者における脳卒中イベントに対し、早朝血圧レベル (起床後2時間までの平均血圧値) が最良の指標であることが示された [43]。外来血圧レベルや24時間血圧レベルを補正した後も、この早朝血圧レベルは脳卒中イベントの予測因子として有意であった。したがって、家庭血圧測定あるいは24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) によって早朝血圧レベルを評価することは、高血圧性標的臓器障害および心血管予後を予測するうえで、臨床的にとくに重要な意味をもつと考えられる。

降圧薬治療中の高血圧患者に対する早朝血圧のモニタリングは、全般的な血圧コントロールを維持するうえでも重要な指標となる。近年の薬物療法の進歩に伴い、1日1回朝のみの投与で済む降圧薬が広く利用できるようになっている。しかし実際は、このような薬剤の降圧作用は24時間持続しないことが多い。診察室での血圧が良好にコントロールされている高血圧患者であっても、薬効の持続が不十分であるため、早朝高血圧を示す患者が多く存在すると考えられる。最近、J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) パイロット研究 [72,73] において、同一の降圧薬を3ヵ月以上投与している高血圧患者1,027名について検討を行った。国内32施設の医師43名のもとでスクリーニングされた患

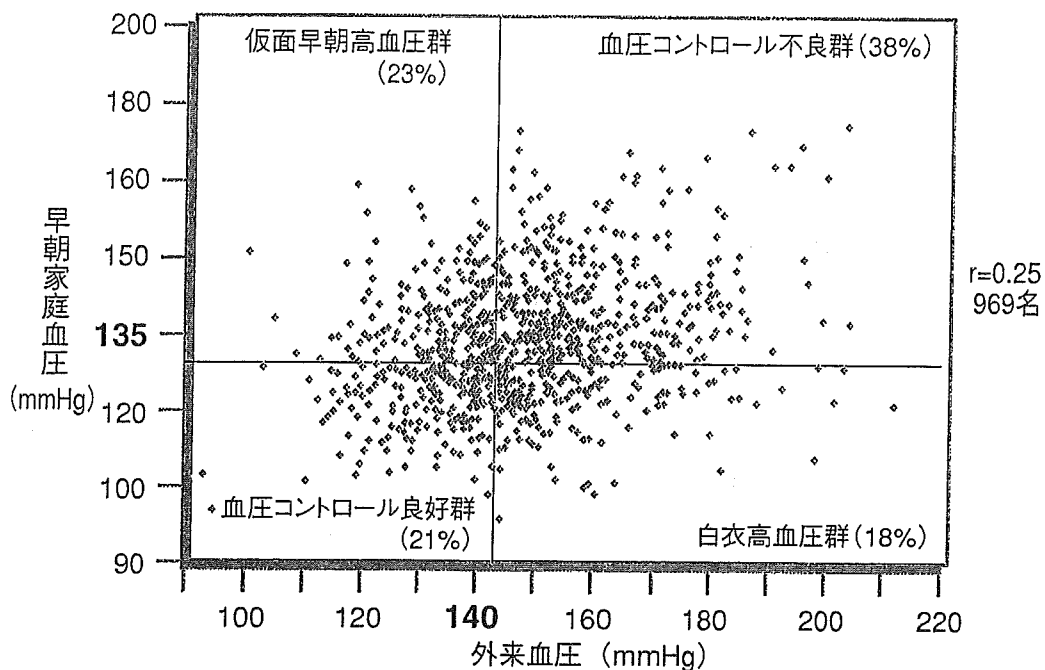
者のうち、夜間の就業のために対象外となった37名を除いた990名（年齢66.2±10.3歳 [平均±SD]）を解析対象とした。家庭血圧のモニタリングは、デジタル自動血圧計を用いて連続3日間にわたり早朝（降圧薬服用直前）と夜（就寝直前）の2回行った（表4-1）。

外来血圧が良好にコントロールされていた患者（診察室血圧測定で140/90 mmHg未満）の割合は44%であった。家庭血圧レベルのカットオフ値に関しては、日本高血圧学会（2004年）や米国高血圧学会が提唱する早朝血圧のカットオフ値135/85 mmHgを採用した [4]。検討の結果、外来血圧が良好にコントロールされている患者の半数以上が高い早朝血圧レベルを示した（135/85 mmHg以上）。このサブグループは「仮面早朝高血圧（masked morning hypertension）」と呼ぶことができる。図4-1に対象患者の収縮期血圧のコントロール状態を示す。ここでみられる早朝高血圧を呈する患者は、現在の高血圧の日常診療において“盲点”となっている。

表4-1 J-MOREハイリスク研究における患者背景

心血管疾患を合併していた対象患者の割合		
脳卒中	7.3 %	
冠動脈疾患	11.8 %	
腎不全	4.9 %	
喫煙	12.3 %	
高脂血症	40.7 %	
糖尿病	13.3 %	
服用している降圧薬の種類		
カルシウム拮抗薬	34.0 %	（長時間作用型）
	7.5 %	（短時間作用型または中時間作用型）
ACE阻害薬	14.4 %	（長時間作用型）
	0.8 %	（短時間作用型または中時間作用型）
ARB	17.9 %	
利尿薬	6.9 %	
α遮断薬	9.8 %	
β遮断薬	5.8 %	
その他	2.9 %	

ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬



(Circulation 2003; 108: 72e-73e)

スペインのACAMPA (Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood Pressure Monitoring) 試験 [74] (降圧薬治療中の高血圧患者240名に対しABPMを行った多施設共同オープン試験) でも、同様の結果が得られている。外来血圧が良好にコントロールされている患者 (140/90 mmHg未滿) は53名 (22%) であったが、起床後2時間の時間帯では、高い血圧を示す患者が多くみられた (血圧コントロール良好群で62%、血圧コントロール不良群で82%)。

以上のような大規模調査の結果、降圧薬治療中の高血圧患者であっても早朝血圧が高いままであることが示された。診察室血圧が問題なく良好にコントロールされている患者のうち、少なくとも半数は早朝、すなわち起床後の短時間は血圧のコントロールが不良となっている。

日常診療の盲点となっている早朝高血圧を診断するためには、診察室血圧が良好にコントロールされている場合でも、「仮面早朝高血圧」を検出するために早朝血圧をモニターすべきである。早朝血圧レベルを指標とした血圧管理により、標的臓器障害や心血管イベントをより効果的に予防できると考えられる。

家庭血圧モニタリング

家庭血圧測定では、血圧モーニングサージを直接、評価することはできないが、就寝時血圧と早朝血圧を組み合わせることによって、臨床的に有益な情報が得られる。家庭血圧をモニターするうえで、記録装置付き自動血圧計の使用は信頼性が高く、推奨される。最近、我々はオムロン・ヘルスケア株式会社の協力を得、家庭血圧統合解析プログラム (home BP monitoring integrated-program) を開発した。このプログラムを搭載した新しい血圧計は、昼間2回と夜間1回 (就寝直前)、各患者の生活リズムに合わせて血圧を1日3回測定し、その血圧のデータを2年間蓄積することができる。また、血圧コントロールの状態を平均血圧レベル、日内変動、週間変動、季節変動など、さまざまな観点から表示するプログラムを内蔵しており、図表で表すこともできる。

前述のJ-MOREパイロット研究 [73] では、1日2回 (早朝の降圧薬服用直前と就寝直前の夜間)、3日間にわたる家庭血圧のモニタリングに自動血圧計を使用しており、個々の生活リズムに合わせた測定値を得ている。本研究において、早朝と夕方2回、3日間 (計6回) の測定のうち、1回目の測定値は常に収縮期血圧が3.4~3.9 mmHg、拡張期血圧が1.1~1.7 mmHgの上昇を示していたが、1回目と2回目の脈拍数の差は1.0回/分 (bpm) 以下であった。このことは、最初の1回目の家庭血圧自己測定では、何らかの昇圧反応が生じていることを示唆している。こうした反応の影響を低減するために、早朝血圧を評価する際は、2回目の測定値あるいは数回の測定の平均値を用いることが推奨される。

自治医科大学ABPM研究から得られた患者519名の早朝血圧と夜間血圧のデータについて、ベースライン時の患者背景を補正した後に解析を行った結果を表4-2に示す。ME平均は、早朝収縮期血圧と就寝時収縮期血圧の和を2で除した値とした (収縮期血圧10 mmHg増加: 相対リスク [RR] [95%信頼区間 (CI)] =1.41 [1.19~1.67], $P=0.0001$)。ME差は、早朝収縮期血圧と就寝時収縮期血圧の差とした (収縮期血圧10 mmHg増加: RR [95%CI] =1.24 [1.08~1.42], $P=0.0025$)。この解析の結果、ME平均とME差は、双方とも独立して脳卒中リスクとの相関がみられた [73]。

表4-2 朝晩高血圧患者における昼間イベントの相対リスク

収縮期血圧 (10 mmHg増加)	相対リスク (RR) (95%信頼区間 [CI])	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 (自治医科大学ABPM研究 [Wave 1])

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、降圧療法を補正した

ACE：アンジオテンシン変換酵素，

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

(*Circulation* 2003; 108: 110e-111e)

早朝高血圧の定義

すでに述べたように早朝高血圧の定義に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、早朝と夜間（就寝時）の家庭血圧自己測定による血圧レベルに基づき、図4-2に示すように「早朝（優位）高血圧」を定義している。また、前述のとおり、図中のME平均およびME差は、以下のように算出している。

- 平均早朝・就寝時血圧レベル (ME平均)：(早朝収縮期血圧 + 就寝時収縮期血圧) / 2
- 早朝・就寝時血圧差 (ME差)：早朝収縮期血圧 - 就寝時収縮期血圧
- 早朝（優位）高血圧：早朝と就寝時の平均血圧値が高く、かつ早朝と就寝時間の血圧変動性が著しい高血圧患者を「早朝（優位）高血圧」と定義

日本高血圧学会（2004年）、米国高血圧学会および米国高血圧診療ガイドラインであるJNC7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) では、白衣高血圧と“真の高血圧”を区別するためのカットオフ値として、家庭血圧ないし24時間自由行動下血圧の複数回測定の平均値である135/85 mmHgを推奨している (表4-3) [75,76]。

図4-2 収縮期血圧自動測定を用いた早朝高血圧の判定(自治医科大学)

ME差 (mmHg)	15~20 mmHg	正常血圧・早朝血圧上昇型	早朝(優位)高血圧
		正常血圧	持続性高血圧
		135 mmHg ME平均 (mmHg)	

ME平均 = (早朝収縮期血圧 + 就寝時収縮期血圧) / 2
ME差 = 早朝収縮期血圧 - 就寝時収縮期血圧

表4-3 自律行動下血圧レベルの高血圧診断基準値 (ASH専門委員会)

	正常	境界	高血圧
収縮期血圧			
覚醒時	< 135 mmHg	135~140 mmHg	> 140 mmHg
睡眠時	< 120 mmHg	120~125 mmHg	> 125 mmHg
24時間	< 130 mmHg	130~135 mmHg	> 135 mmHg
拡張期血圧			
覚醒時	< 85 mmHg	85~90 mmHg	> 90 mmHg
睡眠時	< 75 mmHg	75~80 mmHg	> 80 mmHg
24時間	< 80 mmHg	80~85 mmHg	> 85 mmHg

(Am J Hypertens 1996; 9: 1-11)

自治医科大学ABPM研究では、高齢高血圧患者において、ME平均とME差は双方とも脳卒中イベントの独立した予測因子であることが示されている。本研究においてME差は、上位25%群を示すカットオフ値が20.8 mmHgであったことから、ME差のカットオフ値を20 mmHgとし、ME平均のカットオフ値についてはJNC7と同様に135 mmHgとし、以下の検討を行った。

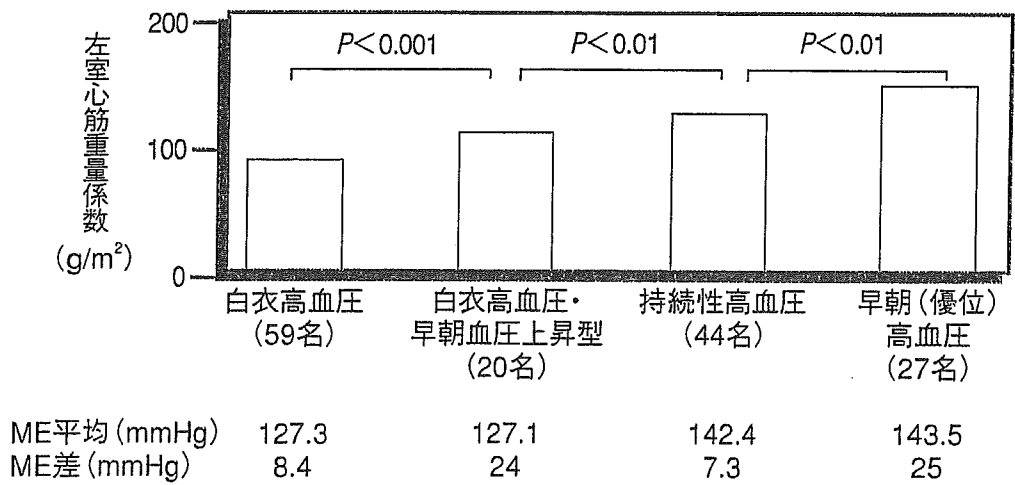
患者をME平均とME差に基づき、図4-2のように4群に割り付けた。まず、持続性高血圧 (ME平均135 mmHg以上) または白衣高血圧 (ME平均135 mmHg

未満)に分け、さらに夜間よりも早朝の血圧が高いか否か、すなわちME差が20 mmHg以上かそれ以下であるかによって分けた。

この予備的な研究の結果、4群に割り付けられた降圧薬治療中の高血圧患者において、心エコー評価による左室心筋重量係数(LVMI)は、早朝(優位)高血圧群で最も高かった[77]。白衣高血圧の2群(いずれもME平均が135 mmHg以下)においては、白衣高血圧+ME差15 mmHg以上群のほうが白衣高血圧+ME差15 mmHg未満群よりも有意に高いLVMIを示した(図4-3)。

日本における他の研究でも同様の結果が見出されている。未治療高血圧患者において、ME差10 mmHg以上の患者(61名)は、ME差10 mmHg以下の患者(157名)に比べ、高いLVMIを示した($130 \pm 25 \text{ g/m}^2$ vs $100 \pm 15 \text{ g/m}^2$, $P < 0.0001$) [78]。さらに治療中の高血圧患者における夜間収縮期血圧135 mmHg以下のコントロール良好群について検討した結果、ME差10 mmHg以上の患者(46名)は、ME差10 mmHg以下の患者(93名)に比べ、高いLVMIを示した($126 \pm 18 \text{ g/m}^2$ vs $98 \pm 18 \text{ g/m}^2$, $P = 0.003$) [78]。

図4-3 治療中高血圧患者の早期朝血圧と左室肥大



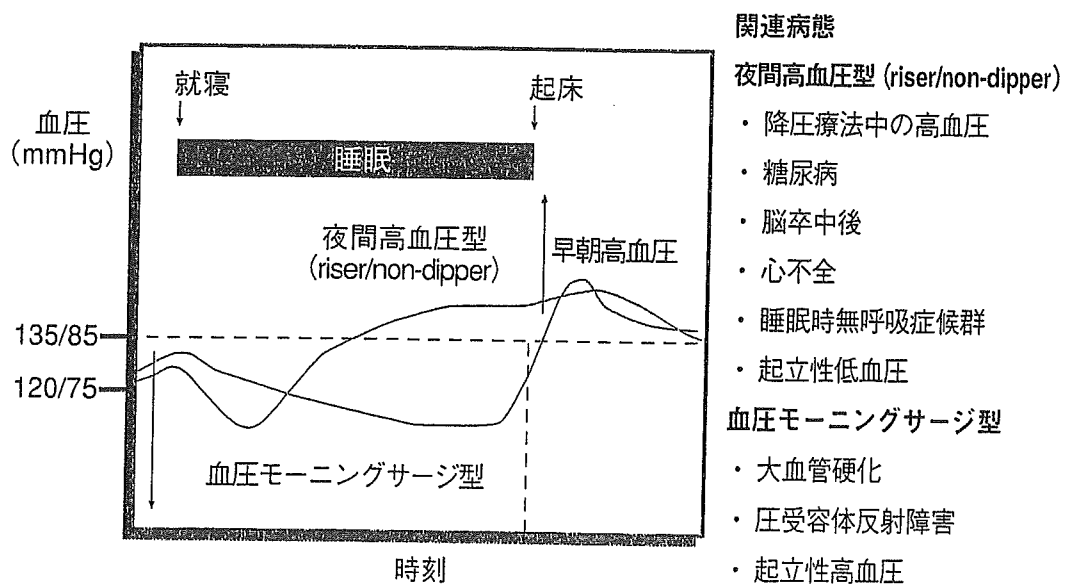
(日本高血圧学会2003年・発表データ)

24時間自由行動下血圧測定 (ABPM)

早朝高血圧は、理論的に2つのタイプに分けられる (図4-4) [79]。1つは「血圧モーニングサージ型」であり、これは、自治医科大学ABPM研究における血圧モーニングサージ群に該当する、早朝に血圧レベルが上昇するタイプである (早朝の平均収縮期血圧170 mmHg以上) [43]。もう1つは「riser/non-dipper (夜間高血圧) 型」で、夜間から早朝にかけて持続的に高い血圧を示すタイプである。両タイプとも、独立した心血管疾患のリスクとなる。家庭血圧自己測定によるモニタリングは、これらの早朝高血圧を同定するうえで有用ではあるが、睡眠中の夜間血圧レベルは24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) でのみ測定できる。ABPMによって、夜間の血圧下降状態の評価や早朝高血圧の2つのタイプの区別が可能となる [80]。

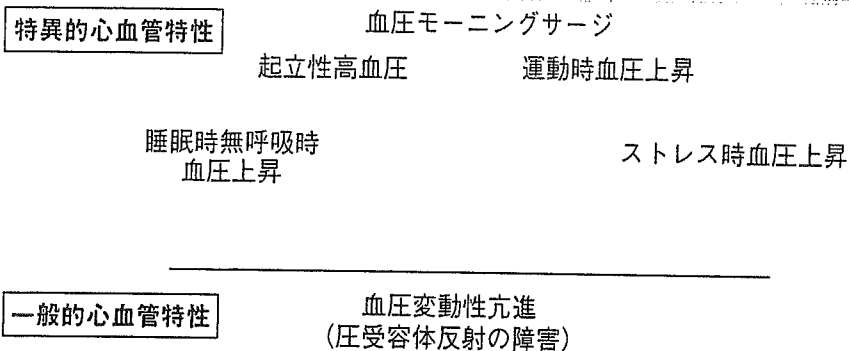
またABPMは、診察室以外での血圧動向の評価ばかりでなく、日常活動における血圧の変動性を評価する際にも用いられる [81]。将来の高血圧や標的臓器障害、心血管イベント発生をもたらすと考えられる起立時のストレス、あるいは身体的・精神的ストレスといったさまざまなストレスにさらされた際の自由行動下の血圧変動も、ABPMで評価できるであろう (図4-5) [82,83]。こうい

図4-4 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)



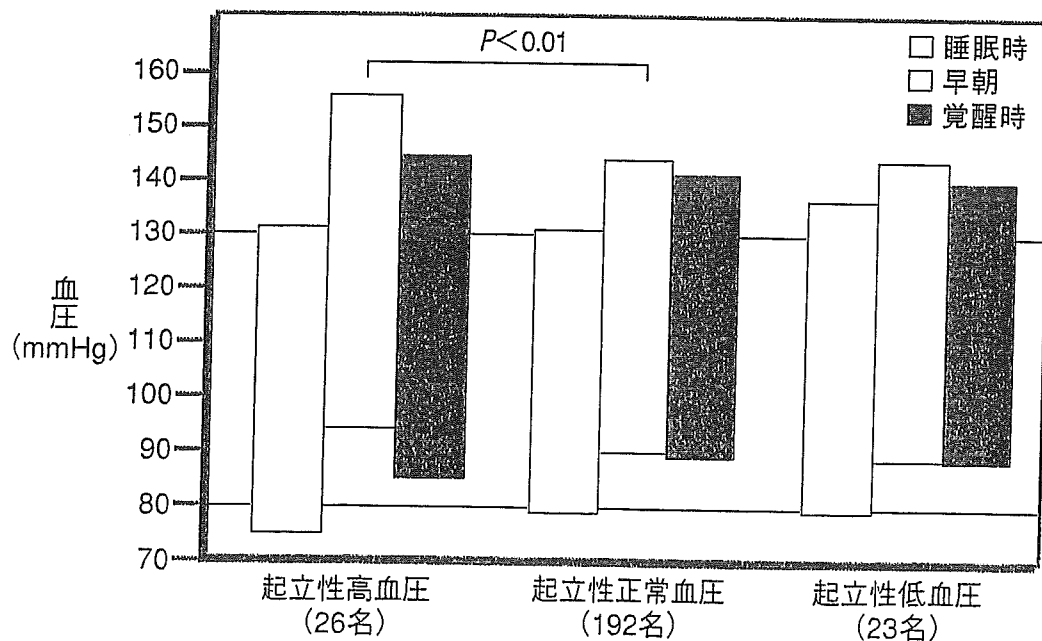
った日常活動における血圧変動のメカニズムとして、圧受容体反射の障害が考えられており、図4-5に示すような血圧変動性亢進の病態メカニズムは、一部オーバーラップしていると考えられる。たとえば起立性高血圧を示す高血圧患者は、示さない高血圧患者に比べ、早朝収縮期血圧レベルがおよそ10 mmHg高かった(すなわち血圧モーニングサージを呈した)ことが報告されている(図4-6) [84]。

図4-5 高血圧患者における心血管リスクに伴う血圧変動の表現型



(Am J Hypertens 2004; 17: 1075-1076および Ther Res 2005; 25: 2233-2392)

図4-6 高齢高血圧患者における起立性高血圧と早朝高血圧の問題



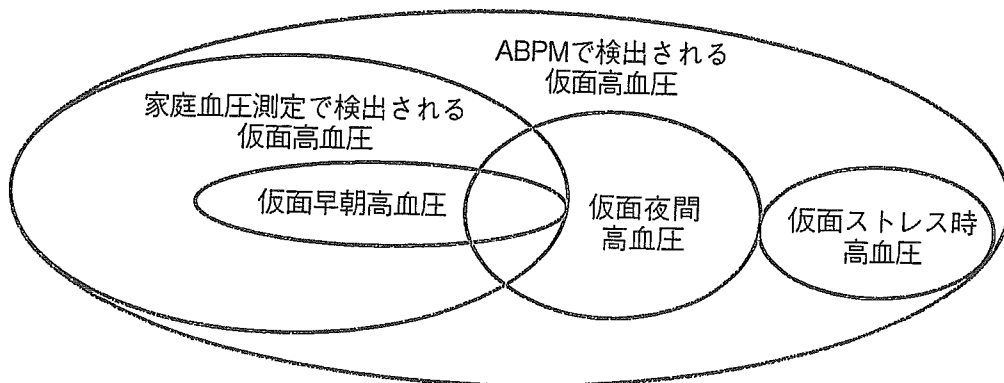
(J Am Coll Cardiol 2002; 40: 133-141)

仮面高血圧の1つである早朝高血圧

最近、診察室では正常血圧を示しながら、日常生活では血圧上昇がみられる“仮面高血圧 (masked hypertension)”の患者が臨床的に注目されている [85]。高齢患者を対象とした最近のプロスペクティブ研究によると、仮面高血圧患者は、持続性高血圧患者と同程度の心血管リスクを有することが報告されている [86]。降圧薬治療中の高血圧患者を対象とした他の研究でも、診察室血圧とは別に、家庭血圧 [87] ないし24時間自由行動下血圧 [88] が良好にコントロールされている患者群に対し、仮面高血圧の患者群は明らかに心血管の予後が不良であることが示されている。

診察室血圧が正常である場合の早朝高血圧は、まさに仮面高血圧の表現型である (図4-7)。そのほか、仮面高血圧の病態と考えられるものには、夜間血圧レベルの上昇から早朝血圧レベルの上昇へと移行する夜間高血圧が挙げられる。この病態も早朝高血圧やストレス時の高血圧とともに、ABPMでのみ検出可能な病態である。

図4-7 家庭血圧測定によるABPMで検出される仮面高血圧



ABPM：24時間自由行動下血圧測定

**Clinician's Manual on
Early Morning Risk Management in
Hypertension**

第5章

早朝高血圧のコントロール

Controlling morning hypertension