

原 著

未治療本態性高血圧症患者における血圧変動性と動脈壁硬化度並びにアルブミン尿との関係

服部 朝美¹⁾, 宗像 正徳¹⁾²⁾, 大島 瑞保²⁾, 三浦 幸雄¹⁾¹⁾東北労災病院勤労者予防医療センター²⁾東北労災病院高血圧内科

(平成 22 年 1 月 27 日受付)

要旨：未治療本態性高血圧症患者 144 名（男性 70 名，平均年齢 58 歳）を対象とし，24 時間血圧測定に基づく早朝血圧上昇度並びに血圧の短期変動性と動脈壁硬化度指標としての脈波伝播速度 (PWV)，腎糸球体障害指標としてのアルブミン尿排泄量 (UAE) との関連を調べた。早朝血圧上昇 45mmHg 以上をモーニングサージあり群 (MS (+) 群) それ未満を MS (-) 群とすると，MS (+) 群では MS (-) 群に比べ，PWV は有意に高値であったが，UAE に差異を認めなかった。PWV を目的変数とした重回帰分析を行うと，24 時間収縮期血圧平均値，年齢が有意な説明変数であり，モーニングサージは有意な説明変数ではなかった。一方，睡眠時収縮期血圧高変動群では低変動群に比べ，UAE は有意に高値であったが，PWV に有意差を認めなかった。UAE を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析を行うと，有意な説明変数は睡眠時収縮期血圧平均値であり，睡眠時収縮期血圧変動は有意な説明変数とはならなかった。以上の結果は，未治療の高血圧においては，血圧変動よりも血圧レベルの高さが臓器障害の進展に関わることを示唆する。

(日職災医誌, 58:195—199, 2010)

—キーワード—

24 時間血圧, baPWV, アルブミン尿

はじめに

血圧は様々な要因により変動する指標であり，病院での 1 回の測定で正確な血圧の値を評価することは困難である。例えば，病院では高い血圧を示すが，病院外では正常血圧になる現象を白衣高血圧と呼ぶ。これは，病院という環境における不安や緊張による防衛反応により生ずるとされる¹⁾。また，血圧には日内変動があり，日中活動時は高く，夜間睡眠中は低い。夜間血圧が昼間血圧に比べ 10% 以上低下する場合を dipper，低下しない場合を non-dipper と呼ぶ。携帯型 24 時間血圧計 (Ambulatory blood pressure monitoring; ABPM) の普及により，これらの血圧変動の測定が可能になってきた。

ABPM 測定により，血圧変動と臓器障害の関連が報告されている。心血管イベントは早朝に発生しやすいことが知られているが²⁾，ABPM 測定を行うと，起床前から午前中にかけて血圧が上昇する。この上昇をモーニングサージと呼ぶ。近年，モーニングサージは新しい血圧変動リスク因子として注目されている。大きなモーニングサージを有する高齢者高血圧患者ではそうでない患者に

比べ，脳卒中発症のリスクが高まるとの報告があり³⁾，高齢正常血圧患者でも左心筋重量係数との間に正相関があることが示されている⁴⁾。また，24 時間の血圧変動は未治療高血圧患者において動脈硬化との関連が報告されている⁵⁾。さらに，夜間血圧変動の大きさは，2 型糖尿病患者において心臓疾患の予測因子であることが示されている。

一方，高血圧における新しい臓器障害の指標として，アルブミン尿や脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity; PWV) が注目されている。尿アルブミンは糸球体内皮障害により尿中に漏出する蛋白であり，PWV は動脈壁の硬さの指標であるが，いずれの指標も高血圧患者において脳，心臓疾患の予後予測能を有することが明らかにされている⁶⁾⁷⁾。しかし，新規の高血圧患者において，これらの指標が血圧変動と関連するか否かは不明である。そこで本研究では，未治療本態性高血圧症患者において，ABPM から評価されたモーニングサージ，血圧の変動短期変動性と尿アルブミン排泄量ならびに PWV の関係を明らかにすることを目的とした。

表1 患者特性

| | |
|--------------------------------------|---------------------------|
| 年齢 (歳) | 57.9±12.6 (21 ~ 86) |
| 男性/女性 | 70/74 |
| Body mass index (kg/m ²) | 24.4±3.7 (17.0 ~ 36.9) |
| クレアチニン (mg/dl) | 0.69±0.17 (0.3 ~ 1.2) |
| 総コレステロール (mg/dl) | 204±36 (97 ~ 301) |
| 中性脂肪 (mg/dl) | 204.0±36.1 (97 ~ 301) |
| HDL コレステロール (mg/dl) | 56±15 (24 ~ 110) |
| 空腹時血糖 (mg/dl) | 105±22 (83 ~ 247) |
| baPWV (cm/s) | 1,701±334 (1,168 ~ 3,075) |
| 尿中アルブミン排泄量 (mg/gCr) | 43.0±90.1 (2 ~ 630) |
| 24時間SBP (mmHg) | 146±13.9 (117 ~ 182) |
| 24時間SBP変動 (mmHg) | 18±4.4 (9.4 ~ 36.3) |
| 覚醒時SBP (mmHg) | 151±14.3 (120 ~ 185) |
| 覚醒時SBP変動 (mmHg) | 16±3.4 (8 ~ 28) |
| 睡眠時SBP (mmHg) | 135±16.5 (104 ~ 179) |
| 睡眠時SBP変動 (mmHg) | 14±5.1 (5 ~ 32) |
| 外来随時SBP (mmHg) | 154±18.0 (113 ~ 196) |
| 外来随時DBP (mmHg) | 93±12.0 (64 ~ 127) |
| モーニングサージ (mmHg) | 32±15.8 (-1.7 ~ 91.0) |

値を平均±標準偏差 (最小値~最大値) もしくは割合で示す。

baPWV: 上腕一足首間脈波伝播速度, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧

方 法

対象は高血圧治療目的で東北労災病院高血圧内科を受診し、本態性高血圧症と診断された144名 (男性70名) で、いずれも降圧治療を受けていない患者である。はじめに、空腹時採血と採尿を行い、血液、生化学検査及び尿アルブミン排泄量測定を行った。尿アルブミン排泄量は尿アルブミン濃度をクレアチニン濃度で補正した値で表現した⁹⁾。次に、オムロンコーリン社製VP1000を用い、上腕一足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle PWV; baPWV) を測定した。測定は、安静臥位5分の後、血圧、脈拍の安定を確認してから開始した。その後、A&D社製TM2421を用いて24時間血圧測定を行った。測定は30分毎とし、24時間血圧平均、覚醒時血圧、睡眠時血圧の平均値を計算した。血圧の変動性は各計測区間の標準偏差値と定義した。本研究は既に報告しているJ-TOPP研究⁹⁾のサブ研究として行われたものである。本研究の実施にあたり、東北労災病院における倫理委員会の承認を得た。研究参加者には研究の目的について説明し、同意を得た。

統計解析

すべてのデータは平均±標準偏差で示した。夜間の最も低い血圧と午前中の最も高い血圧 (前後2測定値を含む) の差が45mmHg以上群をモーニングサージあり群 (以下, MS (+) 群), 45mmHg未満群をモーニングサージなし群 (以下, MS (-) 群) とし、2群間で臓器障害の比較を行った。覚醒時血圧、睡眠時血圧標準偏差の中央値をカットオフ値とし、それ以上の群を高変動群、そ

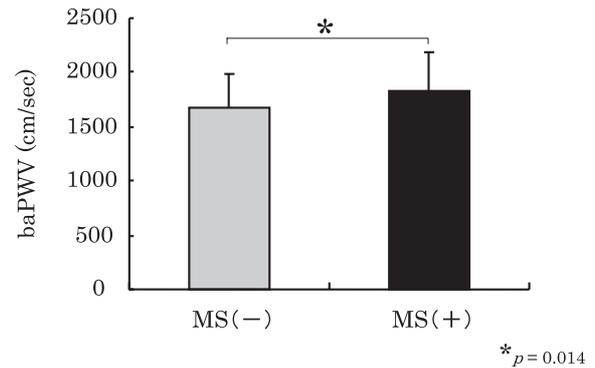


図1 モーニングサージの有無とbaPWV

れ以下の群を低変動群とし、両群間で臓器障害の比較を行った。2群間の比較にはt検定を用いた。尿アルブミン排泄量、PWVと各血圧変動要因との関係を明らかにするために、単相関による線形回帰分析ならびに重回帰分析を行った。正規分布でないアルブミン尿、中性脂肪は対数変換を行った後に統計解析を行った。統計解析にはSTAT FLEX VER 5.0 (アーテック, 大阪) を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

結 果

表1に、対象とした144名の被験者の臨床的特性を示した。平均年齢は57.9歳で、男性70名、女性74名であった。MS (+) 群ではMS (-) 群に比べ、PWVは有意に高値であったが、(1,667±320 vs. 1,836±358cm/sec, $p < 0.05$) (図1) 尿アルブミン排泄量に差を認めなかった (37.0±63.9 vs. 67.2±153.6mg/gCr)。次に、収縮期血圧 (SBP) の覚醒時血圧変動、睡眠時血圧変動の中央値をカットオフ値として、上位群を高変動群、下位群を低変動群に分けて、各変数を比較した。覚醒時SBP高変動群と低変動群でPWV (1,728±380 vs. 1,672±275cm/sec)、尿アルブミン排泄量 (48.4±112.3 vs. 38.2±60.2mg/gCr) に有意差を認めなかった。一方、睡眠時SBP高変動群では低変動群に比べて、尿アルブミン排泄量が有意に高値 (51.6±98.3 vs. 34.5±81.3mg/gCr, $p < 0.05$) であった (図2, 対数表示)、PWVには差を認めなかった (1,701±310 vs. 1,701±359cm/sec)。拡張期血圧 (DBP) 高変動群と低変動群の比較では、覚醒時、睡眠時の両区間において、いずれの指標においても有意差を認めなかった。

高血圧性臓器障害に関連する血圧要因を明らかにするために、PWV、尿アルブミン排泄量と24時間血圧測定における各指標との相関関係を分析した (表2)。PWVは24時間SBP平均値、覚醒時SBP平均値、モーニングサージ、睡眠時SBP平均値と有意な正相関を認めた。24時間SBP平均値、モーニングサージ、年齢を投入した重回帰分析では、24時間SBP平均値と年齢がPWVの有意な説明変数であり、モーニングサージは有意な説明変数とは

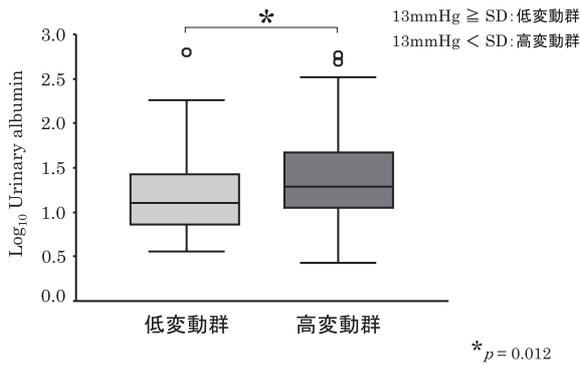


図2 夜間SBP変動とアルブミン尿

ならなかった(表3)。また、PWV 1,800cm/secを臓器障害のカットオフ値として多重ロジステック回帰分析を行ったが、結果は同様であった。モーニングサージは年齢と相関を認めており($r=0.196$, $p<0.05$)、モーニングサージとPWVの関係は、年齢の要因を介したものであると考えられた。尿アルブミン排泄量は24時間、覚醒時、睡眠時のSBP平均値、DBP平均値のいずれとも有意な正相関を示したが、睡眠時SBP平均値との相関が最も強かった(表2)。日本腎臓病学会CKDガイドラインに従い¹⁰⁾、30mg/gCr以上をアルブミン尿とし、アルブミン尿の有無を目的変数とした多重ロジステック回帰分析を行うと、睡眠時SBP平均値がアルブミン尿の有意な説明変数であり($p<0.001$)、睡眠時SBP変動は有意ではなかった(表4)。睡眠時SBP平均値と睡眠時SBP変動の間には $r=0.22$, $p<0.01$ の有意な正相関を認めた。年齢と睡眠時SBP変動との間に $r=0.20$, $p<0.05$ の相関が認められたが、年齢と睡眠時SBP平均値、尿アルブミン排泄量との間には有意な相関関係はみられなかった。

考 察

本研究では、降圧治療歴のない新規の本態性高血圧症患者における血圧変動と臓器障害の関連を明らかにする目的で、24時間血圧測定から評価したモーニングサージならびに血圧の短期変動性とPWV、尿アルブミン排泄量との関係を検討した。

モーニングサージが45mmHgを超える群では超えない群に比べ、baPWVが有意に高値であった。BaPWVは新しい血管硬化指標であるが、1,700~1,800cmを超えると生命予後、腎予後が悪いことが明らかにされ、新しい臓器障害指標として近年、注目されている⁹⁾。そこでbaPWVを目的変数とした重回帰分析を行ってみると、24時間SBP平均値と年齢が有意な説明因子であり、モーニングサージは有意な説明変数とはならなかった。BaPWVの1,800cm/secをカットオフ値とし、多重ロジステック回帰分析を行っても、結果は同様であった。このことは、モーニングサージそのものより、24時間の平均的な血圧の高さ、あるいは生理的加齢現象が動脈壁硬

表2 PWV、尿アルブミン排泄量とABPM測定による血圧指標との単回帰分析

| | 相関係数 | P値 |
|------------------|-------|---------|
| PWV | | |
| 24時間SBP (mmHg) | 0.247 | 0.002 |
| 24時間DBP (mmHg) | 0.013 | 0.878 |
| 覚醒時SBP (mmHg) | 0.245 | 0.003 |
| 覚醒時DBP (mmHg) | 0.012 | 0.888 |
| 睡眠時SBP (mmHg) | 0.202 | 0.015 |
| 睡眠時DBP (mmHg) | 0.003 | 0.971 |
| 24時間SBP変動 (mmHg) | 0.138 | 0.100 |
| 覚醒時SBP変動 (mmHg) | 0.066 | 0.430 |
| 睡眠時SBP変動 (mmHg) | 0.152 | 0.069 |
| モーニングサージ (mmHg) | 0.215 | 0.009 |
| 尿中アルブミン排泄量 | | |
| 24時間SBP (mmHg) | 0.259 | 0.001 |
| 24時間DBP (mmHg) | 0.238 | 0.004 |
| 覚醒時SBP (mmHg) | 0.238 | 0.004 |
| 覚醒時DBP (mmHg) | 0.219 | 0.009 |
| 睡眠時SBP (mmHg) | 0.282 | < 0.001 |
| 睡眠時DBP (mmHg) | 0.236 | 0.005 |
| 24時間SBP変動 (mmHg) | 0.054 | 0.525 |
| 覚醒時SBP変動 (mmHg) | 0.090 | 0.288 |
| 睡眠時SBP変動 (mmHg) | 0.083 | 0.326 |
| モーニングサージ (mmHg) | 0.041 | 0.624 |

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧

化の重要な規定因子となることを示唆する。実際に年齢とモーニングサージとの関係を見ると、 $r=0.196$, $p<0.05$ の有意な相関が見られており、PWVとモーニングサージの相関は、年齢の要因を介して生じたものであることが推測される。

睡眠時のSBP高変動群では、低変動群に比べ、尿アルブミン排泄量が有意に高値であった。尿に排泄されるアルブミンは腎糸球体障害の指標とされ、脳、心臓疾患、末期腎不全発症の予測因子となることが明らかにされており⁶⁾⁷⁾¹¹⁾、高血圧や糖尿病診療において信頼性の高い臓器障害指標因子とされる。尿のアルブミン排泄量が多いほど予後は不良となるが、予後が悪化し始める下限値は明らかでない。今回は、日本腎臓病学会CKDガイドラインに基づき¹⁰⁾、微量アルブミン尿下限値とされる30mg/gCrをカットオフ値とし、アルブミン尿あり群となし群で、多重ロジステック回帰分析を行い、血圧の短期変動性がアルブミン尿の独立した説明因子になるか否かを検討した。その結果、睡眠時SBP平均値はアルブミン尿の独立した説明因子であるものの、睡眠時SBP変動は独立した説明因子とはならなかった。睡眠時SBP平均値と睡眠時SBP変動には $r=0.22$ の有意な正相関が見られており、睡眠時SBP変動が大きい群で見られた尿アルブミン排泄量の高値は、睡眠時SBPの平均的上昇を介する現象であることが推察された。Paratiらは、直説法による24時間血圧測定を行い、平均的血圧レベルと短期的血圧変動には正相関があることを報告している¹²⁾。すなわち血圧レベルの上昇と変動の増加は連動しており、血圧変動

表3 PWVを目的変数とした重回帰分析

| | 回帰係数 (B) | 標準化回帰係数 (β) | t 値 | p 値 |
|-----------|----------|---------------------|-------|---------|
| 年齢 | 14.754 | 0.546 | 8.028 | < 0.001 |
| 24 時間 SBP | 6.961 | 0.290 | 4.342 | < 0.001 |
| モーニングサージ | 1.893 | 0.090 | 1.325 | 0.187 |

重相関係数 (R) = 0.62, 決定係数 (R²) = 0.38, p < 0.001

表4 尿アルブミンの有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析

| 変数 | オッズ比 | 95% 信頼区間 | p 値 |
|----------------------|-------|---------------|-------|
| 夜間 SBP (10mmHg 上昇毎) | 1.385 | 1.086 ~ 1.767 | 0.003 |
| 夜間 SBPSD (5mmHg 上昇毎) | 0.872 | 0.592 ~ 1.284 | 0.486 |

と臓器障害の関係を議論する場合は注意が必要である。また、年齢と睡眠時 SBP 変動は相関関係にあったが、年齢と睡眠時 SBP 平均値、尿アルブミン排泄量は相関がみられなかった。よって、今回の対象者における尿アルブミンの説明因子としては、加齢に伴う血圧の変動よりも、睡眠時 SBP 平均値の高さが最も重要であると考えられる。今回の一連の結果は、新規の高血圧患者においては、血圧のモーニングサージや短期的な血圧変動より、24 時間にわたる平均的な血圧上昇が臓器障害の進展により重要な役割を果たすことを示唆している。

Kario らは、治療中の高齢高血圧患者において、モーニングサージが脳卒中発症の独立した危険因子となることを報告した³⁾。本研究の結果と Kario らとの結果の相違は対象者の年齢の差によるものではないかと推測される。我々の被験者の平均年齢は 58 歳であり、かつ、治療歴のない新規の高血圧患者である。一方、Kario らの被験者の平均年齢は 72 歳であり、平均で 14 歳上である。Kario らの集団は高齢で臓器障害が進行していた可能性が高く、そのような集団と、新規に高血圧治療を開始する集団では、早朝血圧上昇の臓器障害進展に及ぼす影響が異なる可能性がある。早朝は交感神経やレニン-アンジオテンシン系の亢進、血小板凝集能の亢進など心、血管イベントのリスクが高まる時間帯である。血圧の急激な上昇は血管内皮のシェアストレスを増し、プラークの破綻の誘因になり得る。潜在的な動脈硬化レベルの差により、同様のモーニングサージでも影響が異なる可能性は十分に考えられる。この点を明らかにするには、血圧レベル、モーニングサージ、臓器障害の進展過程を縦断的に観察する必要がある。

夜間血圧が昼間血圧より微量アルブミン排泄量と密接に関連するという報告はすでに高血圧患者¹³⁾や 2 型糖尿病患者¹⁴⁾で報告されている。夜間血圧上昇と尿アルブミン排泄量の増加を関連付ける病態として食塩感受性高血圧がある¹⁵⁾。食塩感受性高血圧では体液貯留が起りやすく、夜間に高い血圧を維持しないと尿中にナトリウムが排泄できない。それにより、夜間に糸球体高血圧とな

り尿アルブミン排泄量が増えると考えられている。今回の我々のデータは、尿アルブミンが見られる新規の高血圧患者では、夜間血圧が高いことを示唆しており、従来の報告と一致するものである。このことはまた、尿アルブミンを呈する高血圧患者における夜間血圧の十分なコントロールの必要性を示唆する。

今回の研究はサンプルサイズが小さい、横断研究であるなどの限界はあるものの、未治療の中年層の高血圧患者においては、まず血圧レベルこそが臓器障害の進展に主要な役割を演ずることを示した。日本高血圧学会の高血圧診療ガイドライン 2009¹⁶⁾では 24 時間にわたる血圧コントロールの重要性が強調されたが、我々の結果もこの考えを支持している。我々の結果は、血圧変動が臓器障害に影響を与えるという仮説を否定するものではない。加齢や高血圧罹病歴の延長により生ずる動脈硬化がモーニングサージや血圧の変動性に影響し、さらに動脈硬化や腎障害の進展に拍車をかけるという可能性は否定できない。この点を明らかにするには、24 時間血圧と臓器障害の変化を長期に観察していく必要がある。

文 献

- 1) 宗像正徳：白衣高血圧、白衣現象の機序と特徴。血圧 11：29—33, 2004.
- 2) Muller JE, Tofler GH, Stone PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation 79: 733—743, 1989.
- 3) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 107: 1401—1406, 2003.
- 4) Soylu A, Yazici M, Duzenli MA, et al: Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. Circ J 73: 899—904, 2009.
- 5) Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, et al: Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens 20: 529—536, 2006.
- 6) Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al: Albuminuria and

- cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 139: 901—906, 2003.
- 7) Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al: Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 45: 198—202, 2005.
 - 8) Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, et al: Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease. *Hypertens Res* 28: 9—14, 2005.
 - 9) Munakata M, Miura Y, Yoshinaga K: J-TOPP study group: Higher brachial-ankle pulse wave velocity as an independent risk factor for future microalbuminuria in patients with essential hypertension: the J-TOPP study. *J Hypertens* 27: 1466—1471, 2009.
 - 10) 日本腎臓病学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 東京, 東京医学社, 2009, pp 283.
 - 11) Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al: Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 374: 543—550, 2009.
 - 12) Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 5: 93—98, 1987.
 - 13) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE: Decrease in urinary albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 46: 960—968, 2005.
 - 14) Palmas W, Pickering T, Teresi J, et al: Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens* 10: 12—20, 2008.
 - 15) Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, et al: High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 28: 139—142, 1996.
 - 16) 日本高血圧学会編：高血圧診療ガイドライン 2009. 東京, ライフサイエンス出版, 2009.

別刷請求先 〒981-8563 仙台市青葉区台原 4-3-21
東北労災病院勤労者予防医療センター
服部 朝美

Reprint request:

Tomomi Hattori
Preventive Medical Center, Tohoku Rosai Hospital, 4-3-21,
Dainohara, Aobaku, Sendai, 981-8563, Japan

The Relationship between Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness or Albuminuria in Untreated Patients with Essential Hypertension

Tomomi Hattori¹⁾, Masanori Munakata¹⁾²⁾, Mizuho Osima²⁾ and Yukio Miura¹⁾

¹⁾Preventive Medical Center, Tohoku Rosai Hospital

²⁾Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

We studied the relationship between morning blood pressure rise or short-term blood pressure variability as assessed by 24-hr ambulatory blood pressure monitoring and pulse wave velocity (PWV), a marker of arterial stiffness, and urinary albumin excretion (UAE), a marker of glomerular damage in 144 never treated patients with essential hypertension. Patients with 45 or greater systolic morning blood pressure rise showed higher PWV ($p < 0.05$) compared with patients who showed morning systolic blood pressure rise lower than 45mmHg. Multiple regression analysis has shown, however, that 24-hr mean systolic blood pressure and age were independent determinants for PWV but morning surge was not. Patients with greater short-term blood pressure variability during night demonstrated higher UAE compared with those with lower short-term blood pressure during night. Multiple logistic regression analysis has shown that mean systolic blood pressure during night but not systolic blood pressure variability was an independent determinant for the UAE. These data suggest that blood pressure level is more importantly involved in the determination of organ damage than blood pressure variability in untreated patients with essential hypertension.

(JJOMT, 58: 195—199, 2010)