

原 著

社会復帰可能な慢性期脳梗塞患者の血圧日内変動について —降圧薬服用中の患者における昼夜の血圧差，最低血圧に着目した検討—

橋本 弘行

大阪労災病院高血圧卒中内科

(平成 27 年 12 月 9 日受付)

要旨：【目的】慢性期脳梗塞では，血圧（収縮期：SBP，拡張期：DBP）を 140/90mmHg 未満に管理する。しかし，さらなる降圧（SBP<120mmHg）による再発予防効果は，大規模研究でも結果が一致していない。健常者では脳血流自動調節能の下限は平均血圧（MABP），即ち， $DBP + (SBP-DBP)/3$ が 70mmHg であるが，高血圧症，脳梗塞患者ではこの値が上昇している。外来血圧を指標に厳格管理を行った場合，夜間の過度の血圧低下による再発が懸念される。本研究では，降圧薬内服中の患者における昼夜の血圧差，最低血圧を明らかにする。

【方法】軽症の慢性期症候性脳梗塞患者 50 例を後ろ向きに検討した。血圧を実測後，自動血圧計を用いて日内変動を測定した。昼夜別の血圧，夜間 SBP 下降度(%)= $100 \times (1 - \text{夜間平均 SBP} / \text{昼間平均 SBP})$ ，MABP 最低値とそれを示した時間を調査した。また，実測値により厳格管理の程度を 3 群に分け，下降度，MABP 最低値を比較した。

【結果】50 例の SBP/DBP，MABP の平均値は，昼 $133 \pm 14/81 \pm 9$ ， 99 ± 9 ，夜 $129 \pm 16/81 \pm 10$ ， 98 ± 11 mmHg であり，SBP のみ夜の方が低下していた ($P < 0.05$)。しかし，その下降度は，正常な降圧型 Dipper 型が 8 例のみであり，血圧低下が不十分な Non-dipper 型を 25 例，逆に上昇する Riser 型を 17 例認めた。一方，Extreme-dipper 型は認めなかった。MABP は昼間に最低を示す症例が 37 例と多かった。また 19 例が MABP 70mmHg 以下へ低下しており，実測 SBP が 120mmHg 未満の群においてその率が高かった ($P < 0.05$)。

【結論】降圧薬服用中の軽症の慢性期脳梗塞患者では，夜間に正常パターンあるいはそれ以上に血圧が低下することは稀であり，一方，昼間の血圧低下レベルにも注意が必要である。

(日職災医誌，66：23—27，2018)

—キーワード—

脳梗塞，高血圧，血圧日内変動

緒 言

脳梗塞は発生頻度の高い疾患の一つであり，脳梗塞患者の社会への復帰は人的資源を確保する上で重要である。高血圧症は脳梗塞の主要原因であり，再発予防のために血圧管理は最も重要な因子である。脳卒中治療ガイドライン 2015 では脳梗塞慢性期における降圧目標値は少なくとも 140/90mmHg 未満に管理することが強く推奨されている¹⁾。しかし，脳梗塞再発予防の至適血圧については，J カープ現象，即ち，DBP (diastolic blood pressure) を 80mmHg 未満へ降圧することにより再発率が上昇する可能性が報告されている²⁾。大規模研究では，さらなる厳格な降圧治療，具体的には，外来血圧において SBP (systolic blood pressure) を 120mmHg 未満へ管理する

ことが再発予防に有効か否かについては，未だ結果が一致していない^{3)~5)}。

血圧と脳血流との関連について，血圧が変化しても，ある一定の範囲の変動であれば，脳血流が一定に維持される脳血流自動調節能が知られている。その下限値は，健常者では MABP (mean arterial blood pressure) が 60~70mmHg である⁶⁾。高血圧症患者，慢性期脳梗塞患者ではこの下限値が上昇しており，臨床症状に注意しながら慎重な降圧治療を行うことが薦められている⁷⁾。高血圧患者では，血圧管理中の患者でも下限値が 96 ± 17 mmHg へ，また未治療の場合には 113 ± 17 mmHg へシフトしていることが報告されている⁸⁾。従って，医療機関や職場の診療所での外来血圧を指標にして降圧薬内服による厳格管理の場合，家庭などでの過度の血圧低下(特に夜間)に

表 1 患者背景 (症例数 50 例)

(危険因子)			
年齢	73±7 歳,	男性	34 例
高コレステロール血症	22 例,	糖尿病	12 例
心房細動	12 例,	喫煙	5 例
血清クレアチニン	0.95±0.46mg/dL (推定 GFR62±15mL/分/1.73m ²)		
(高血圧)			
診察時血圧	137±20/79±9mmHg		
降圧薬	Ca 拮抗薬 35 例, ARB24 例, β 遮断薬 11 例 利尿薬 6 例, ACEI 3 例, α 遮断薬 1 例		
薬数	1 剤 21 例, 2 剤 22 例, 3 剤 6 例, 4 剤 1 例		
(脳梗塞)			
発症後経過月数	41±35 カ月		
病型	ラクナ 24 例 アテローム血栓性 21 例 心原性 5 例		
梗塞数	4.7±4.1 最大梗塞サイズ 14.3±11.1mm		
一側頸部頸動脈狭窄 (≥70%) 3 例, 頭蓋内主幹動脈狭窄 (≥50%) 2 例			

よる再発が懸念される。高血圧症患者の降圧薬未服用時の血圧日内変動を検討した研究では、昼間の血圧に比べて夜間に過度の血圧低下がみられる患者 (Extreme-dipper) において脳梗塞を発症しやすいことが報告されている⁹⁾。しかし、降圧薬服用中の脳梗塞患者を対象とした研究では、この夜間の血圧低下と脳梗塞再発との関連について、その結果が一致していない¹⁰⁾¹¹⁾。また、これまで、血圧日内変動における MABP 最低値についての報告はない。

今回、社会復帰可能な軽症の慢性期脳梗塞患者において、降圧薬服用中の昼夜の血圧差、および最低血圧を後ろ向きに調査した。

方 法

2005~2011 年に当院へ検査入院した降圧薬服用中の慢性期脳梗塞の中で、脳梗塞後遺症が軽症 (modified Rankin Scale 2 点以下) である患者を対象とした。慢性期とは、脳梗塞発症後少なくとも 1 カ月以上経過した時期とした。MRI・MRA、頸動脈エコー、血圧日内変動 (ABPM) (デジタルホルタ記録器デジタルウォーク FM-800 フクダ電子株式会社) を検査した。その中で、両側頸動脈高度狭窄 (>70%) 1 例を除外した 50 例を対象とした。

動脈硬化危険因子は、LDL-C 140mg/dl 以上あるいはスタチン服用例を高コレステロール血症、HbA1c (JDS) 5.8% 以上あるいは糖尿病薬にて管理中の患者を糖尿病、検査時に喫煙している患者を現喫煙と定義した。心房細動は心電図にて確認し、発作性心房細動患者も含めた。血圧は、入院当日に医療従事者が測定した。また、ABPM を昼 (活動時間帯である 7:00~21:30) 30 分、夜 (睡眠あるいは安静時である 22:00~6:00) 60 分毎に測定した。但し、25 例では夜間も 30 分毎に測定していたため、これらの患者では、毎時 0 分の値を採用した。

脳梗塞は、NINDS 分類に従って、ラクナ梗塞、アテロ-

ム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症を診断した¹²⁾。

昼夜の血圧差について、各々の SBP, DBP, MABP を比較した。また、夜間の SBP 下降度 (%) = $100 \times (1 - \text{夜間平均 SBP} / \text{昼間平均 SBP})$ を評価した。健常者のパターンである Dipper 型が 10~20%、その他に、夜間に極度に血圧が低下する Extreme-dipper 型 >20%、十分血圧が低下しない Non-dipper 型 0~10% 未満、逆に夜間血圧が上昇する Riser 型 <0% と定義した。最低血圧については、MABP の最低値およびその値を示した時間を調査した。過度の血圧降下を、a) MABP 最低値 ≤70mmHg, b) ≤96mmHg と定義してその症例数を求めた。さらに、医療従事者が測定した血圧値により厳格治療の程度を、診察時 SBP120mmHg 未満, 120~140mmHg 未満, 140mmHg 以上の 3 群、および、診察時 DBP 80mmHg 未満, それ以上の 2 群に分け、最低血圧を示した時間、夜間の SBP 下降度、過度の血圧低下症例数をサブ解析した。

昼夜の血圧の比較は Mann-Whitney U 検定を行った。夜間の SBP 下降度および過度の血圧低下の有無について、厳格治療の程度による差をカイ 2 乗検定 (正確確率検定) で分析した。統計解析は SPSS version16.0J (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を使用した。

結 果

対象 50 例の患者背景を表 1 に示す。2 例が一日 3 回服用する短時間作用型 β 遮断薬、6 例が一日 2 回服用する中間型カルシウム拮抗薬を服用していた。それ以外の患者は、1 日 1 回服用する長時間作用型降圧薬を服用していた。軽症例を対象としているため、ラクナ梗塞が多く、脳梗塞は複数箇所認める症例が多いが最大梗塞サイズの平均は 15mm 未満であった。

50 例の SBP/DBP の平均値は、昼 133±14/81±9, 夜 129±16/81±10mmHg, MABP は 昼 99±9, 夜 98±11 mmHg であり、SBP のみ夜の方が低下していた (P<0.05)。しかし、その降下度 (夜間の SBP 下降度) は、Dip-

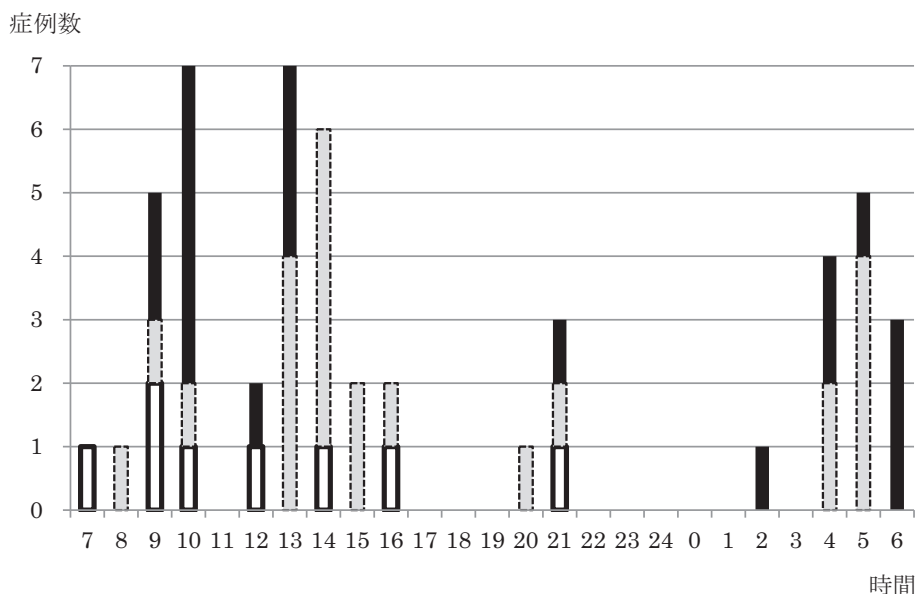


図1 MABPの最低値を示した時間

診察時 SBP 120mmHg 未満群 (□) では8例 (100%), 120～140mmHg 未満群 (⋯) 17例 (74%), 140mmHg 以上の群 (■) 12例 (63%) が昼間に最低値を示した。

表2 厳格管理の程度別にみた夜間 SBP 下降度および過度の血圧低下症例数

	診察時 症例数	SBP < 120	120 - < 140	≥ 140	DBP, mmHg	< 80	≥ 80
		8	23	19		29	21
Dipper		1	7	0		6	2
Non-dipper		4	9	12		14	11
Riser		3	7	7		9	8
MABP 最低値 ≤ 70mmHg		7*	7	5		14	5
MABP 最低値 ≤ 96mmHg		8	23	18		29	20

*p<0.05

per型は8例のみであり、Non-dipper型が25例、Riser型が17例であった。一方、Extreme-dipper型を示す症例は認めなかった。

37例(74%)が昼間にMABPの最低値を示した(図1)。その全例がMABP ≤ 96mmHg、16例がMABP ≤ 70mmHgであった。夜間にMABP最低値を示した13例では、12例がMABP ≤ 96mmHg、3例がMABP ≤ 70mmHgであった。厳格治療の有無別にみた夜間SBP下降度および過度の血圧低下症例数を表2に示す。厳格治療の有無による夜間降下度の有意な差は認めなかった。過度の血圧低下については、診察時SBP 120mmHg未満群において有意にMABP最低値 ≤ 70mmHgへの血圧低下症例が多かった。

考 察

今回検討した降圧薬服用中の慢性期脳梗塞患者50例では、MABP、DBPは夜間と昼間で有意差を認めなかった。SBPは、50例全体では夜間の血圧の方が昼間よりも低いものの、SBP下降度は、正常パターンであるDipper

は16%のみであり、極端に低下するExtreme-dipperは認めなかった。一方、Non-dipperもしくはRiserが84%を占めていた。ラクナ梗塞発症後2～4週間の降圧薬未服用の患者を対象とした報告¹³⁾では77.5%(Non-dipper 50%, Riser 27.5%)であり、慢性期の降圧薬服用患者を対象とした本研究結果と類似している。本研究では、降圧薬を服用しても、昼に比べ夜間にさらに過度の血圧低下を示す(Extreme-dipper)患者は認めず、また、正常パターンへ改善する患者も少ないことが示された。国際的な大規模データベースの情報では、降圧薬未服用高血圧患者におけるNon-dipperもしくはRiserの比率は40%弱のみである¹⁴⁾。脳梗塞発症患者を対象とした本研究や上記研究¹³⁾における比率は、明らかにこの数値よりも高い。高血圧症患者を対象としたある大規模研究では、降圧薬服用患者に限定したサブ解析を行っている。DipperとExtreme-dipperを一つのグループ(dippingグループ)とし、非dippingグループ(Non-dipperあるいはRiser)の方がdippingグループよりも脳血管障害既往(脳梗塞の他、脳出血も含まれる)の合併率が高い(5.2%

vs 2.9%) ことが報告されている¹⁵⁾。本研究結果はこの報告とも矛盾しない。

降圧薬服用中の脳梗塞患者における SBP 下降度と脳梗塞再発の関連については、報告により結果が一致していない。ラクナ梗塞患者では、昼に比べて夜間血圧低下が不十分な場合、再発が多いことが報告されている¹⁰⁾。しかし、本研究では、実測での血圧管理目標値を 160~180/95mmHg 以下 (年齢に応じて SBP 目標値が異なる) に設定されており、厳格管理における結果ではない。非心原性脳梗塞患者を対象とした別の研究では、血圧日内変動の平均 141/80mmHg に管理され、逆に、昼間の血圧に比べて夜間の血圧低下を認める患者において再発が多いことを報告している¹¹⁾。しかし、この研究では夜間にどこまで血圧が低下しているかのデータは提示されていない。我々は、MABP が高血圧症患者における脳血流自動調節能下限値へほぼ全例が低下しているが、その過半数は昼間にそこまで低下していること示した。以上、これまでの報告および我々の結果からは、脳梗塞再発原因に関する血圧の関与の仕方に関する仮説を導くことができない。降圧薬服用中の昼間の血圧に対する夜間降圧パターンが、未服用の場合と同じように再発予測因子になるか、また、最低 MABP と脳梗塞再発との関連について、今後の前向き研究による検討が必要である。

外来血圧を指標として、脳梗塞発症 5 年以内の患者を前向きに追跡した Progress 研究では、収縮期血圧が 120 mmHg 未満の群で最も脳梗塞再発が少なかった³⁾。一方、発症 120 日以内の患者を対象とした Profess 研究では、120mmHg 未満では 130~140mmHg 未満に管理する群よりも再発が多かった⁴⁾⁵⁾。脳梗塞急性期には脳血流自動調節能が障害されているため、血圧 (MABP) を低下させると、既に低下している虚血領域の血流がさらに減少すると言われている⁶⁾。これが、血圧管理開始時期の異なるこれらの大規模研究で結果が一致しない理由の一つかもしれない。本研究では、脳梗塞発症から平均 41 カ月経過した慢性期に血圧日内変動を検討した。そして、診察時 SBP が 120mmHg 未満の厳格治療群では、他の群に比べ最低血圧が健常者の脳血流自動調節能の下限値よりも低下している率が有意に高いことを示した。今後、脳梗塞再発、特に外来収縮期血圧 120mmHg 未満に管理した場合の再発予測因子について前向き研究を行う場合、やはり、血圧管理開始時期以外に MABP の最低値を検討する意義があると考えられる。

本研究はいくつかの限界がある。後ろ向き研究であるため、脳卒中を再発した症例が検討症例から脱落している可能性がある。検査入院中の血圧測定であるため、厳密には日常の自由行動下の血圧日内変動ではない。入院当日の血圧を外来血圧の代用として厳格管理血圧の指標として用いている。また、50 例での検討であるため、降圧薬の種類による差などを検討できず、また、種々の統

計処理において power が足りていないことがあげられる。しかし、本研究では、降圧薬服用中の場合でも、慢性期脳梗塞患者において正常な降圧パターンを示すことは少なく、昼に比べてさらに夜間に過度の血圧低下 (Extreme-dipper) を示すことはなく、逆に、夜よりも昼間に最低血圧を示すことが多く、診察時 SBP120mmHg 未満ではその値が健常者の脳血流自動調節能の下限値以下へ低下している場合があることを示した点に意義がある。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 日本脳卒中学会脳卒中治療ガイドライン委員会：3-1. 脳梗塞再発予防ほか (1) 高血圧症、脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京、協和企画、2015, pp 88—89.
- 2) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844—1849, 1993.
- 3) Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al: Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24: 1201—1208, 2006.
- 4) Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al: Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 306: 2137—2144, 2011.
- 5) Ovbiagele B: Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: 633—638, 2013.
- 6) Strandgaard S, Olesen J, Skinshøj E, Lassen NA: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1: 507—510, 1973.
- 7) 松村 潔, 阿部 功：II. 治療の実際 8. 脳血管障害を有する高血圧. *日本内科学会雑誌* 96: 73—78, 2007.
- 8) Strandgaard S: Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 53: 720—727, 1976.
- 9) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38: 852—857, 2001.
- 10) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al: Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 29: 570—576, 1998.
- 11) Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T: Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 26: 1373—1378, 1995.
- 12) No authors listed: Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637—676, 1990.
- 13) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al: The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 19: 302—308, 2005.
- 14) Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al: Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large in-

ternational database. The "Ad Hoc" Working Group. Hypertension 29: 30—39, 1997.

15) de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al: Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. Hypertension 53: 466—472, 2009.

別刷請求先 〒591-8025 堺市北区長曾根町 1179—3
大阪労災病院 高血圧卒中内科
橋本 弘行

Reprint request:

Hiroyuki Hashimoto
Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital, 1179-3, Nagasone-cho, Sakai-shi, Osaka, 591-8025, Japan

Diurnal Variation of Blood Pressure in Patients with Mild Chronic Ischemic Stroke: Daytime and Nighttime Blood Pressure Differences and Minimum Blood Pressure in Patients on Antihypertensive Medication

Hiroyuki Hashimoto

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital

[Objective] In the chronic phase of ischemic stroke, the target for the systolic blood pressure/diastolic blood pressure (SBP/DBP) is below 140/90 mmHg. However, results of large-scale studies on the effectiveness of further blood pressure reduction (SBP < 120 mmHg) for preventing recurrent stroke have been inconsistent. In healthy individuals, the lower limit of the mean arterial blood pressure [MABP, i.e., $DBP + (SBP - DBP)/3$] for autoregulation of cerebral blood flow is 70 mmHg. This value is higher in hypertensive patients and stroke patients. When strict management is performed by using the outpatient blood pressure as an index, there is a concern that excessive nighttime blood pressure reduction might lead to recurrent ischemic stroke. In this study, we aimed to clarify daytime and nighttime differences of blood pressure in stroke patients taking antihypertensive medication.

[Methods] We retrospectively examined 50 patients with mild symptomatic ischemic stroke in the chronic phase. After the blood pressure was measured, an automatic sphygmomanometer was used to monitor daily variation. Daytime and nighttime blood pressures, the nighttime %SBP decrease [$=100 \times (1 - \text{mean nighttime SBP} / \text{mean daytime SBP})$], minimum MABP, and time of the minimum MABP were examined. In addition, the patients were divided into three groups according to measured blood pressure values, and the %SBP decrease and minimum MABP were compared.

[Results] The mean daytime SBP/DBP and MABP of the 50 patients were $133 \pm 14/81 \pm 9$ and 99 ± 9 , respectively, while the mean nighttime values were $129 \pm 16/81 \pm 10$ and 98 ± 11 mmHg, respectively, showing a decrease of nighttime SBP only ($P < 0.05$). With regard to the %SBP decrease, only eight patients had a normal dipper pattern and blood pressure reduction was insufficient in 25 patients (non-dippers). An increase of nighttime blood pressure was observed in 17 patients (risers), while there were no extreme dipper patients. Minimum MABP was detected during the daytime in many patients ($n=37$). MABP was below 70 mmHg in 19 patients, and this was significantly more frequent among patients with an SBP < 120 mmHg ($P < 0.05$).

[Conclusion] In patients with mild chronic ischemic stroke on antihypertensive medication, nighttime blood pressure rarely showed a normal pattern or further reduction. In addition, our findings suggest that caution is required with regard to the daytime decrease of blood pressure.

(JJOMT, 66: 23—27, 2018)

—Key words—

cerebral infarction, hypertension, ambulatory blood pressure monitoring