

慢性腎臓病患者の血圧日間変動 —家庭血圧測定による検討—

岡田知也 中尾俊之 松本 博 長岡由女
外丸 良 岩澤秀明 和田憲和

Day-by-day variability of home blood pressure in patients with chronic kidney disease

Tomonari OKADA, Toshiyuki NAKAO, Hiroshi MATSUMOTO, Yume NAGAOKA, Ryo TOMARU,
Hideaki IWASAWA, and Toshikazu WADA

Department of Nephrology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

目 的：慢性腎臓病(CKD)患者を対象に家庭血圧測定における血圧日間変動の実態を調査した。
方 法：対象は家庭血圧測定を継続施行している CKD 患者 368 例(63±13 歳, eGFR 34±23 mL/min/1.73 m², 慢性糸球体腎炎 151 例, 腎硬化症 107 例, 糖尿病性腎症(DN)79 例, その他 31 例, 男性 253 例)。外来受診前 1 週間に連日起床 1 時間以内, 就寝時に血圧を測定し, 変動係数(CV)を求め, 臨床指標との関連を検討した。また, 一部の患者において 6 カ月ごとに血圧 CV 値を求め, 2 年間の血圧 CV 値の推移, 腎機能低下との関連を検討した。
結 果：朝, 夜の収縮期血圧(SBP)の CV 値は 5.4±2.4 %, 6.1±2.9 %で, 朝に比し夜が有意に高値だった(p<0.01)。女性は男性に比し, DN 患者はそれ以外の疾患群に比し朝 SBP の CV 値が有意に高値だった(女性 5.9±2.3 %, 男性 5.2±2.4 %, p<0.01, DN 6.1±2.8 %, 非 DN 5.2±2.2 %, p<0.05)。重回帰分析では, 朝の SBPCV 値に影響する因子として, DN, 女性, 降圧薬数, 脈拍数, 脈拍数の CV 値があげられた。また夜の SBPCV 値に影響する因子として, DN, 年齢, 降圧薬数, SBP 平均値, 脈拍数, 脈拍数の CV 値があげられた。0, 1, 2 年後の朝 SBPCV 値は, 5.4±2.6 %, 5.3±2.9 %, 5.6±3.1 %で, 有意な変化を認めなかった(n=200)。2 年間の朝 SBPCV 値の平均値が 5 %以上の患者(67 例)と, 5 %未満の患者(65 例)の間で eGFR 変化に有意差を認めなかった(-2.4±3.0, -2.3±2.2 mL/min/1.73 m²/年)。
結 論：CKD 患者における家庭血圧の日間変動は, 夜, 女性, DN 患者に大きい傾向を認めた。日間変動と腎機能低下速度との関連は見出せなかった。日間変動が大きい場合の臨床的意義や血圧管理の方法について, 今後検討される必要があると考えられる。

Purpose : We examined the characteristics of the day-by-day variability of home blood pressure (HBP) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods : We obtained HBP recordings from 368 CKD patients (63±13 years, eGFR 34±23 mL/min/1.73 m², males 253). The day-by-day variability of HBP was defined as the coefficient of variation (CV) values of BP measurements every morning after waking and every evening before sleeping on 7 consecutive days. In a portion of the patients, the CV values of HBP were collected every 6 months during a 2-year period and the association with a decline in GFR was examined.

Results : CV values of morning/evening systolic BP (SBP) were 5.4±2.4 %, 6.1±2.9 % (p<0.01). The CV values of morning SBP in females or patients with diabetic nephropathy (DN) were significantly greater than those in males or patients without DN, respectively (females 5.9±2.3 %, males 5.2±2.4 %, p<0.01, DN 6.1±

2.8 %, non DN 5.2 ± 2.2 %, $p < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that female gender, DN, the number of antihypertensive drugs, higher heart rate and higher CV values of heart rate were associated with higher CV values of the morning SBP. CV values of the morning SBP showed no significant change during the 2-year period (0 ; 5.4 ± 2.6 %, 1 year ; 5.3 ± 2.9 %, 2 years 5.6 ± 3.1 %, $n = 200$). There was no significant difference in the change in eGFR between a group with high CV values (greater than 5 %) and a group with low CV values (lower than 5 %) during the 2-year period.

Conclusions : In CKD patients, the day-by-day variability of HBP tended to be greater in the evening, in female and DN patients. There was no significant association between the day-by-day variability of HBP and decline rate in eGFR. Further studies are needed to clarify the clinical significance of the day-by-day variability of HBP in CKD patients.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 588-596.

Key words : home blood pressure, blood pressure variability, chronic kidney disease

はじめに

血圧は常に変動しうるものであり、短期的な日内変動から長期的な季節変動までさまざまな変動が観察される。24 時間血圧測定によって観察される日内変動は、臓器障害や心血管合併症発症と強い関連を有していることが報告されている^{1~4)}。

一方、日本高血圧学会による家庭血圧測定のガイドラインでは、起床 1 時間以内、就寝時に、継続して血圧を測定することが勧められており⁵⁾、家庭で血圧測定を毎日継続することによって血圧の日間変動を観察することができる。

一般健常者、高血圧患者、あるいは降圧薬治療中の患者における家庭血圧の日間変動を観察した報告はきわめて限られている^{6~11)}。慢性腎疾患(CKD)患者における家庭血圧の日間変動に関しては、その実態や臨床的意義については報告がなく、全く不明である。CKD 患者においても、外来血圧に比べて家庭血圧が高い、いわゆる仮面高血圧の頻度が高いこと、あるいは、外来血圧ではなく家庭血圧が腎予後とより強く関連することが報告されており、家庭血圧の重要性が認識されている^{12~14)}。CKD 患者に対してはより厳しい降圧目標が掲げられており、血圧管理を行ううえで、家庭血圧の日間変動の実態について調べることは有益であると考えられる。このためわれわれは、これらの問題について明らかにすることを試みた。

方 法

対象は、東京医科大学病院腎臓内科に通院中であり、平成 15 年 12 月から平成 18 年 11 月までに外来受診し、家庭血圧測定を継続している CKD 患者 368 例である。対象患

者の臨床背景を Table 1 に示す。外来受診前に 1 週間、連日起床 1 時間以内(朝)、就寝時(夜)に血圧、脈拍を測定した。同時に、外来受診前 1 週間以内に血液検査、24 時間蓄尿検査を施行した。測定方法は、日本高血圧学会による家庭血圧測定のガイドラインに基づき、上腕血圧計を用い、安静、座位で 1 回測定した値を記録した。原則として当科で治療されており、すでに家庭血圧測定を実施している患者において、上記のガイドラインの方法に従って測定を行ってもらい、最初に採取された血圧記録を採用した。血圧記録を本研究に使用することに関しては患者の同意を得た。

検討項目は以下の通りである。

- 1) 全例を対象に、血圧、脈拍の変動係数(CV 値=標準偏差(SD)値/平均値)を求める。
- 2) 男女別、年齢別、CKD stage 別、原疾患別などに分けて血圧の CV 値を比較する。
- 3) 収縮期血圧(SBP)の CV 値(SBPCV 値)を従属変数として重回帰分析を行い、朝、夜の SBPCV 値に影響する因子を調べる。
- 4) 朝、夜の血圧の CV 値の相関を調べる。
- 5) 1 年間以上継続して家庭血圧を観察できた 200 例において、2 年間、6 カ月ごとに朝、夜の SBP 平均値、SBPCV 値の変化を調べる。
- 6) 2 年間継続して家庭血圧を観察できた CKD stage 2 以下の 132 例を対象に、朝 SBPCV 値の大小によって腎機能低下速度に違いを生ずるかについて検討した。各患者において、6 カ月ごとに朝の SBPCV 値を求め、平均値を求めた。132 例における朝の SBPCV 値の中央値によって、対象を高、低 CV 値 2 群に分けた。両群間で腎機能低下速度を比較した。

腎機能指標は 24 時間蓄尿検査によるクレアチニンクリアランスおよび既報の式による推定 GFR (eGFR) を用い

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Age(years)	63±13(21~89)
Male/Female	253/115
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	34±23(3~113)
Ccr(mL/min/1.73 m ²)	45±32(5~160)
CKD stage(eGFR) (1/2/3/4/5)	10/45/118/94/101
CKD stage(Ccr) (1/2/3/4/5)	39/57/137/80/55
Underlying disease	
glomerulonephritis/nephrosclerosis/diabetic nephropathy/others	151/107/79/31
Numbers of antihypertensive drugs(0/1/2/3 or more)	25/107/136/100
Timing of administration(morning/morning and evening/evening)	180/156/7
Patients with diuretics or antihypertensive drugs	
furosemide/calcium channel blocker/angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker/ α_1 blocker	80/224/123/232/48

Table 2. Mean values, maximum differences, values of standard deviations (SD) and values of coefficient of variations (CV) of BP and heart rate

	SBP			DBP			Heart rate		
	Morning	Evening	p	Morning	Evening	p	Morning	Evening	p
Mean values	138±16 mmHg	134±16 mmHg	<0.001	80±11 mmHg	75±10 mmHg	<0.001	70±9 /min	73±10 /min	<0.001
Maximum differences	20.9±9.6 mmHg	22.4±10.8 mmHg	0.07	13.7±6.4 mmHg	14.6±6.9 mmHg	n. s.	13.3±7.9 /min	13.9±8.1 /min	n. s.
SD	7.5±3.4 mmHg	8.1±3.8 mmHg	0.05	5.0±2.3 mmHg	5.3±2.4 mmHg	<0.001	4.8±2.8 /min	5.0±2.9 /min	n. s.
CV(%)	5.4±2.4	6.1±2.9	<0.01	6.3±2.9	7.1±3.2	<0.001	6.9±3.9	6.8±3.8	n. s.

Maximum difference means the difference between the maximum value minus the minimum value during 7 days.

た¹⁵⁾。腎機能低下速度は 1/Cr, eGFR の変化によって表わした。

2 群間の比較は Mann-Whitney 検定, 3 群以上の比較は一元分散分析, Fisher's PLSD 法で行った。相関は Pearson の相関係数を求めた。2 年間の SBP 値, SBPCV 値の変化は Wilcoxon 検定で解析した。値は平均値±SD 値で表わし, p 値 0.05 未満を有意とした。

結 果

1. CV 値と血圧値の最大差との関係

各患者において, 朝 SBP の 7 日間の最大値と最小値の差(最大差)と, 朝 SBP の CV 値との相関は $r=0.94(p<0.001)$ で, 両者の回帰直線は最大差(mmHg) = $3.82 \times CV$ 値(%) + 0.16 の関係で表わされた。したがって, 朝 SBP の CV 値 2.5% は最大差約 10 mmHg, 5% は約 20 mmHg, 10% は約 40 mmHg に相当した。

同様に, 朝拡張期血圧(DBP)の 7 日間の最大差と, 朝

DBP の CV 値との相関は $r=0.92(p<0.001)$ で, 両者の回帰直線は最大差(mmHg) = $2.05 \times CV$ 値(%) + 0.86 の関係で表わされた。したがって, 朝 DBP の CV 値 2.5% は最大差約 5 mmHg, 5% は約 10 mmHg, 10% は約 20 mmHg に相当した。

2. 朝・夜の各指標の比較(Table 2)

SBP, DBP ともに, 朝の血圧平均値は夜に比して有意に高値だった。反対に, 夜の血圧 SD 値, CV 値は朝に比して各々有意に高値だった。

3. 朝 SBP の CV 値の分布

朝 SBP の CV 値 2.5% 未満は 28 例(7.6%), 2.5% 以上 5% 未満は 154 例(41.9%), 5% 以上 10% 未満は 169 例(45.9%), 10% 以上は 17 例(4.6%) だった。すなわち, 朝 SBP が約 20 mmHg 以上の変動を有している患者は約半数, さらに約 40 mmHg 以上の変動を有している患者が約 5% 存在することがわかった。

4. 臨床指標別の CV 値の比較(Table 3)

女性は男性に比し, 朝 SBP の CV 値が有意に高値だっ

Table 3. Coefficient of variations (CV) levels of BP in the subgroups

	n	CV of SBP (%)		CV of DBP (%)	
		morning	evening	morning	evening
Male	253	5.2±2.4	6.0±3.0	6.2±3.0	7.1±3.3
Female	135	5.9±2.3 [§]	6.3±2.6 [#]	6.5±2.7	7.2±3.0
Age < 60 years	129	5.6±2.3	6.1±2.4	6.3±2.5	7.1±2.7
60~74 years	169	5.3±2.5	6.1±3.3	6.0±2.8	7.2±3.5
≥75 years	70	5.5±2.1	6.0±2.8	6.8±3.5*	7.0±3.3
Diabetic nephropathy	79	6.1±2.8 [※]	6.5±3.4	6.9±3.2*	7.3±3.7
No diabetic nephropathy	289	5.2±2.2	6.0±2.7	6.1±2.8	7.1±3.0
CKD stage (eGFR)					
1, 2	55	5.2±2.6	6.3±2.4	6.1±2.0	7.3±2.8
3	118	5.4±2.3	6.1±2.8	5.9±2.9	6.9±3.1
4, 5	195	5.5±2.4	6.4±3.1	6.2±3.1	7.2±3.3
Numbers of antihypertensive drugs					
0	25	4.9±2.2	5.3±2.5	5.6±2.6	7.0±3.3
1	107	5.2±1.9	6.0±2.4	6.3±2.9	7.3±3.3
2	136	5.7±2.6	6.4±3.0	6.3±2.8	7.1±2.9
3 or more	100	5.4±2.6	6.0±3.3	6.5±3.1	7.0±3.5

§ : p<0.01 vs male, ※ : p<0.01 vs no diabetic nephropathy, # : p=0.05 vs male, * : p=0.06 vs 60~74 years or no diabetic nephropathy

Table 4. Multivariate regression analysis of coefficient of variations (CV) levels of morning SBP

	Morning		Evening	
	β	p	β	p
Age	0.077	n. s.	0.138	0.017
Gender (male=0, female=1)	0.195	0.0004	0.089	n. s.
Disease (nDN=0, DN=1)	0.129	0.03	0.132	0.025
Numbers of antihypertensive drugs	0.159	0.006	0.114	0.047
eGFR	0.058	n. s.	0.021	n. s.
SBP	-0.113	n. s.	-0.249	0.0001
Heart rate	0.178	0.002	0.182	0.001
CV of heart rate	0.180	0.001	0.180	0.001
R ²	0.120		0.126	

DN : diabetic nephropathy, nDN : no diabetic nephropathy

た。夜 SBP の CV 値も高値の傾向を認めた。糖尿病性腎症 (DN) 患者の群は非 DN 患者の群に比し、朝 SBP の CV 値が有意に高値だった。夜 SBP の CV 値も高値の傾向を認めた。

その他、年齢、CKD stage、降圧薬数別の群間比較では有意差を認めなかった。データには示さないが、内服方法(朝のみと朝夜の比較)、測定時季節(夏; 6~8 月、冬; 12~2 月、それ以外)で比較しても有意差を認めなかった。

5. SBPCV 値に影響する因子 (Table 4)

重回帰分析では、朝の SBPCV 値に影響する因子として、DN、女性、降圧薬数、脈拍数、脈拍数の CV 値があげられた。また、夜の SBPCV 値に影響する因子として、DN、年

齢、降圧薬数、SBP 平均値、脈拍数、脈拍数の CV 値があげられた。

なお、SBPCV 値と脈圧値の単相関は朝夜いずれも有意ではなく ($r=0.07$, -0.09)、重回帰分析で独立変数に脈圧値を追加しても有意な因子にはならなかった。

6. 朝・夜の血圧の CV 値の相関 (Fig. 1)

朝、夜の SBPCV 値の間、また朝、夜の DBPCV 値の間には各々有意な相関を認めた。

7. SBPCV 値の 2 年間の変化 (Fig. 2, 3)

観察開始時と 1 年後、1 年後と 2 年後の SBPCV 値の相関関係を Fig. 2 に示す。朝、夜ともに各々有意な相関を認めた。

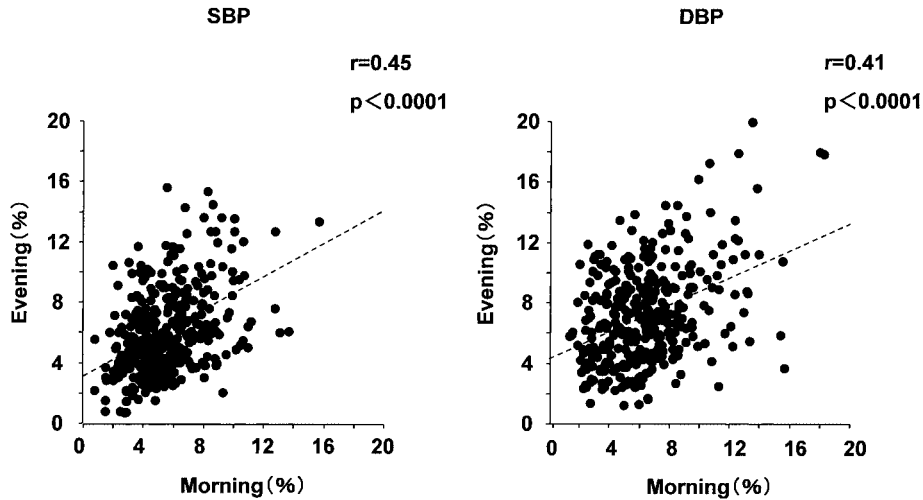


Fig. 1. Correlation between coefficient of variation levels of the morning and evening BP

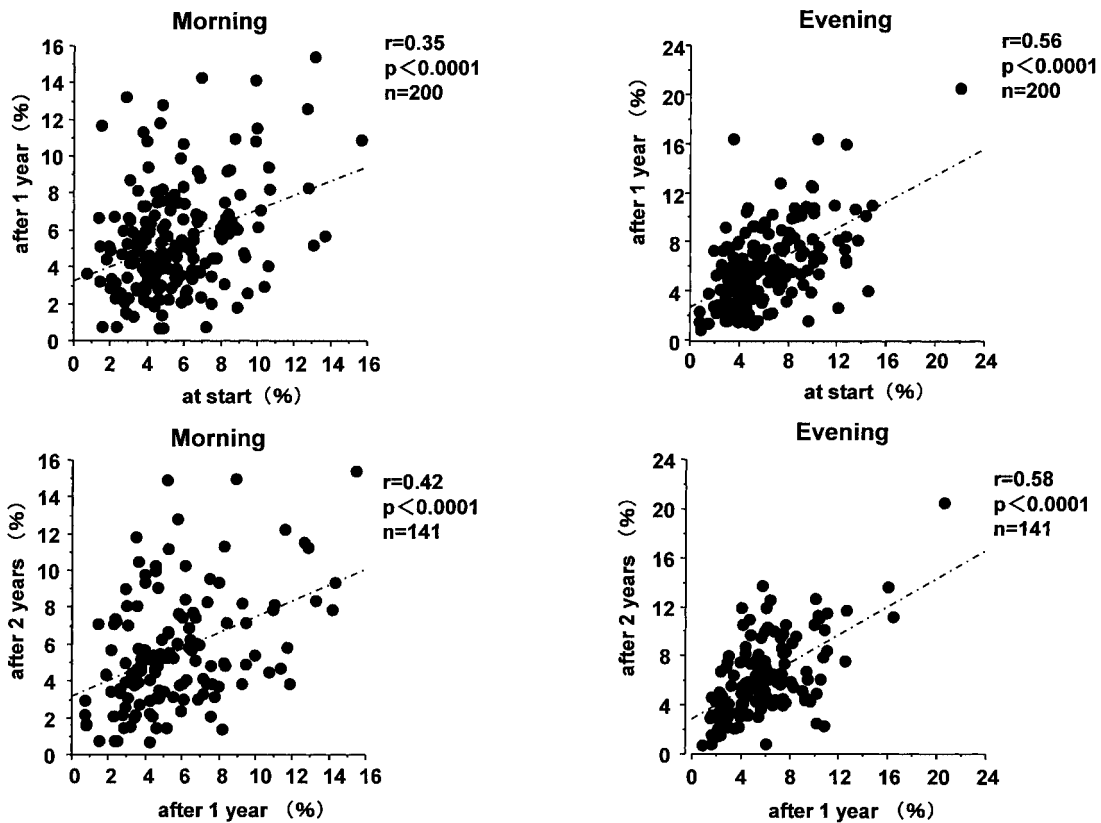


Fig. 2. Correlations of coefficient of variation levels of SBP between at the start and after 1 year and between after 1 year and after 2 years

また、2年間の推移を Fig. 3 に示す。200 例のうち 108 例に降圧薬、利尿薬の増量がなされ(アンジオテンシン変換酵素阻害薬または受容体拮抗薬 70 例、カルシウム拮抗薬 45 例、 α 遮断薬 24 例、フロセミド 22 例、他剤 5 例、重複あり)、75 例は変更なく、17 例に減量、中止、同種薬剤へ

の変更がなされた。観察開始時の朝は $138 \pm 14 / 80 \pm 10$ mmHg、夜は $133 \pm 15 / 75 \pm 10$ mmHg、1 年後の朝は $133 \pm 13 / 77 \pm 10$ mmHg、夜は $129 \pm 12 / 73 \pm 10$ mmHg、2 年後(n=141)の朝は $133 \pm 12 / 76 \pm 9$ mmHg、夜は $128 \pm 13 / 72 \pm 9$ mmHg だった。1, 2 年後は観察開始時に比し有意に低下し

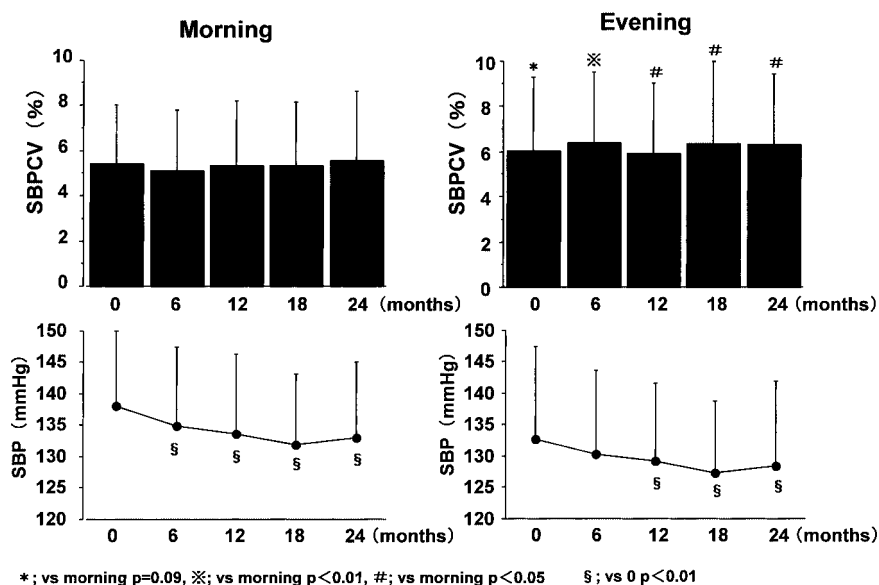


Fig. 3. Changes in mean values of SBP and coefficient of variation levels of SBP

Table 5. Comparison of decline rate of renal function between a group with higher values of coefficient of variation (CV) and a group with lower CV values during the 2-year period

	Higher CV (≥CV 5%) n=67	Lower CV (<CV 5%) n=65	p
Male/female	49/16	47/18	n. s.
Age (years)	65±11	64±10	n. s.
Disease (nDN/DN)	56/11	44/21	<0.05
Number of antihypertensive drugs (0/1/2/3 or more)	4/9/35/19	5/9/26/25	n. s.
Class of antihypertensive drugs (CCB/ARB/ACEI)	43/49/32	47/45/33	n. s.
Cr at start (mg/dL)	2.00±1.20	2.19±1.34	n. s.
Ccr at start (mL/min/1.73 m ²)	48.0±25.1	48.4±31.0	n. s.
eGFR at start (mL/min/1.73 m ²)	32.5±18.6	30.5±18.5	n. s.
Urinary protein excretion at start (g/day)	1.29±1.79	1.41±1.37	n. s.
Mean morning BP (mmHg)	135±10/78±8	134±9/76±9	n. s.
Mean evening BP (mmHg)	128±12/73±9	130±9/73±9	n. s.
Mean urinary protein excretion (g/day)	1.08±1.35	1.38±1.25	n. s.
Mean morning SBPCV (%)	7.04±1.86	3.79±0.91	<0.001
Mean evening SBPCV (%)	7.64±2.96	4.64±1.70	<0.001
Change in 1/Cr (dL/mg/month)	-0.004±0.005	-0.003±0.004	n. s.
Change in eGFR (mL/min/1.73 m ² /year)	-2.39±2.97	-2.28±2.24	n. s.

DN : diabetic nephropathy, nDN : no diabetic nephropathy, CCB : calcium channel blocker, ARB : angiotensin receptor blocker, ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor

ていた。

しかし SBPCV 値は、観察開始時の朝 5.4±2.6%，夜 6.1±3.2%，1年後の朝 5.3±2.9%，夜 5.9±3.1%，2年後 (n=141)の朝 5.6±3.1%，夜 6.3±3.1%であり、1、2年後において夜は朝に比して有意に高値だった。

8. 朝 SBPCV 値の高低による腎機能低下速度の比較 (Table 5)

対象となる 132 例の朝 SBPCV 値の中央値は 4.99%であったため、5%以上を高 CV 群、5%未満を低 CV 群として 2 群に分けた。低 CV 群に DN 患者が有意に多く含まれていたが、その他の臨床指標は両群間で有意差を認めな

かった。両群で 1/Cr, eGFR 変化に有意差を認めなかった。

また、患者を DN 患者 32 例, 非 DN 患者 100 例に分け, 各々高 CV 群, 低 CV 群間で eGFR 変化を比較したが, 有意差を認めなかった。同様に eGFR 30 mL/min/1.73 m²以上 57 例, 未満 75 例に分け, 各々高 CV 群, 低 CV 群間で eGFR 変化を比較しても有意差を認めなかった。さらに, 期間中降圧薬, 利尿薬の変更がなかった 46 例, 増量された 78 例において, 各々高 CV 群, 低 CV 群間で eGFR 変化を比較したが, 有意差を認めなかった。

考 察

血圧変動は日内変動のような短期的変動から, 季節変動のような長期的変動まで, さまざまな時間の長さで観察される。過去に家庭血圧の日間変動を検討した報告には, 3 週間, 1 カ月, 4 カ月という長期間の観察をしているものがある^{6~11)}。本検討では 7 日間であり, 家庭血圧の日間変動を観察するには日数が短いかもしれない。ある報告では 1 人の正常血圧者の家庭血圧を 4 カ月間観察しており, 1 週間ごとに血圧平均値, SD 値をみると変動が大きく, 1 週間だけの測定では日間変動を評価できないと述べている¹⁰⁾。

一方, 大迫研究では一般健常者と治療中高血圧患者を対象に 1 カ月間の観察をしているが, 朝の SBP の SD 値は 8.8 ± 3.1 mmHg, CV 値は $7.1 \pm 2.2\%$ であり, これは本検討とほぼ同様の結果であった⁶⁾。すなわち多人数の検討では, 7 日以上測定しても SD 値, CV 値にそれほど大きな違いはないと推測される。また同様の大迫研究では, 21 日間の測定を行い, 4~8 日目の 5 日間と 17~21 日目の 5 日間で血圧平均値, SD 値を比較している⁸⁾。その結果, 両者の平均値, SD 値ともにほぼ同様で, 再現性は良好であるとしている。さらに 5 日以上測定を続けても SD 値はほぼ同じであるという結果が示されている。すなわち 5 日以上測定を続ければ, 血圧値はある程度の日間変動を有しながら収束すると考えることができる。

このためわれわれは, 7 日間の測定である程度の日間変動の評価は可能であると考えた。また外来診療のなかで, 多くの患者から継続的に家庭血圧測定記録を得るには 7 日間の記録が限界と考え, その記録をもとに今回解析を試みた。

血圧変動の指標として, 過去の報告には SD または CV が用いられている^{1,3,4,6~11,16)}。どちらが指標としてより適切であるか明らかではない。大迫研究では血圧日内変動を

SD, CV 両者で表わし, 血圧絶対値との相関関係を調べている¹⁶⁾。それによると, SD 値と血圧値には有意な正相関を認め, CV 値と血圧値の間には相関は有意ではないか, または相関関係が減弱する。この結果から, SD 値は血圧値自体の影響を受け, 血圧値が高いほど SD 値も高くなる傾向があるが, CV 値は血圧値自体の影響を受けない指標であると考え, 本検討では CV を用いた。

血圧変動には多くの因子が関与する。生理的な因子として, 気温, 食事摂取, 入浴, 飲酒, 喫煙, 運動, 労働, 感情的ストレスなどがある^{17~19)}。また, 病的な因子として圧受容体反射の障害があげられる¹⁶⁾。降圧薬の効果, 作用時間も影響すると考えられる²⁰⁾。家庭血圧はほぼ一定の時間, 条件で測定されるため, 自由行動下血圧とは意義が少し異なると考えられるが, これらの因子は, 日内変動だけでなく日間変動にも影響を与えていると推測される。

本検討ではいくつかの点が明らかになった。第一に, CKD 患者において家庭血圧の日間変動が大きい患者が存在することである。朝の SBP で CV 値 5%以上, すなわち約 20 mmHg 以上の変動を有している患者は半数に, さらに CV 値 10%以上, すなわち約 40 mmHg 以上の変動を有している患者が約 5%存在する。CKD 患者において, 一般健常者や CKD を有しない高血圧患者と比較して日間変動が大きい患者の頻度が高いかについては, 本検討では比較ができず不明である。しかし前にあげたように, 大迫研究において一般健常者と治療中高血圧患者を対象に日間変動をみると, 朝の SBP の SD 値, CV 値は本検討とほぼ同様の結果であった⁶⁾。また, 本検討では CV 値と CKD stage との関連を認めなかった。このため, 大迫研究の対象者をコントロールと考えるならば, CKD を有していること, または CKD stage が進行すること自体には日間変動が大きくなる傾向は特に認められないのではないかと推測される。

日間変動が大きい患者の降圧治療をどのように行っていくかは大きな問題であると考えられる。現在の腎障害患者の降圧目標値である 130/80 mmHg を治療によって達成させるとなると, 本検討の結果から推測するに, 約半数の患者は日常生活のなかで 100 mmHg 以下になる時間がある可能性があると考えられる。過度の降圧で立ちくらみなどの自覚症状が出て日常生活に支障がでる場合がある。また自覚症状がなくても, 腎灌流圧が低下し虚血によって腎機能低下を起すリスクになる場合も考えられる²¹⁾。さらに CKD stage 3 および 4 の患者における, SBP と脳梗塞発症リスクとの関連に関する最近の米国の報告では, 降圧薬使

用下において 120 mmHg 未満の場合は、120 mmHg 以上 130 mmHg 未満の場合に比べて発症リスクが有意に高いという²²⁾。このように、降圧目標を 130/80 mmHg 未満にする場合、患者に不利益をもたらす場合がありうると考えられる。このため、継続的な家庭血圧の測定によって常に過度の降圧が起きていないか注意を払う必要があると考えられる。

次に、日間変動に関連するいくつかの因子を抽出することができた。まず、朝よりも夜に日間変動が大きいことは、大追研究でも同様の結果が得られており^{6,7)}、おそらく夜は朝に比べて測定時にさまざまな血圧変動を起こす生理的要因に影響されやすいためと考えられる。同研究では朝の SBP の SD 値に関連する因子として、年齢、女性、収縮期血圧、低い脈拍数、脈拍の変動があげられている¹¹⁾。

高齢者に血圧変動が大きい傾向がある理由としては、大動脈の壁伸展性の低下による圧受容体反射異常が原因の一つとして推定される^{16,23)}。また、女性が男性よりも日間変動が大きい理由は明らかではないが、圧受容体反射に性差があるという報告があり²³⁾、これが一部関与している可能性も考えられる。

本検討では DN が有意な因子としてあげられた。DN 患者は、腎症が進行するほど大動脈の壁硬化が進行し²⁴⁾、末期腎不全では非 DN 患者に比して壁硬化は高度である傾向が報告されており²⁵⁾、自律神経障害も影響して圧受容体反射異常を起こし、血圧変動が大きい傾向になる可能性が考えられる。

なお、大動脈の壁硬化に関連する指標に脈圧があるが、本検討では血圧の CV 値と脈圧との間に有意な相関を認めなかった。

本検討では、朝、夜の日間変動に有意な相関関係を認めた。また間隔を置いて比較すると日間変動の有意な相関関係を認めた。すなわち、常に変動が大きい患者が存在すると考えられる。家庭血圧の日間変動と臓器障害、合併症発症との関連についてはほとんど報告がない。大追研究では、家庭における SBP の SD 値の上昇が脳梗塞発症のリスクに関連していることを報告している⁹⁾。このため、日間変動も是正可能であれば治療によって是正することが望ましいのではないかと考えられる。

本検討は、CKD 患者を対象にしているため、日間変動と腎機能低下速度との関連について調べてみたが、有意な結果は得られなかった。高 CV 群、低 CV 群間で観察期間中の降圧レベルはほぼ同等であったが、約半数の患者に降圧薬、利尿薬の増量がなされ、観察期間中有意に家庭血圧は

低下していた。このため、降圧レベルの変化自体が腎機能低下速度に関連している可能性が考えられる。可能であれば、治療変更がなく、降圧レベルの変化もない集団において比較観察すべきであると思われる。また、本検討では 7 日間の日間変動を断続的にしか観察していないという方法的な問題もあると思われる。今後、もう少し測定回数、観察期間を長くして再検討する必要があると考えられる。

なお、血圧日内変動と臓器障害との関連について、心臓、大血管に関しては検討されているが^{2,4)}、腎臓に関してはほとんど検討されていない。血圧日内変動が臓器に与える影響として、ラットでは、心臓において心筋組織の線維化、肥大、血管において大動脈から中小動脈に至るまでの壁肥厚が観察される²⁶⁾。腎臓については血圧日内変動と糸球体硬化、腎細動脈壁肥厚との正の相関を認めたことが報告されている²⁷⁾。また、ヒトでは微量アルブミン尿との関連が報告されている⁴⁾。これらは断片的な観察であり、横断的に腎障害との関連を検討したものは検索しえた限りなかった。さらに、血圧日間変動と腎障害との関連を検討した報告は皆無である。血圧変動が臓器障害を起こす機序は不明であるが、過降圧による組織灌流低下と高血圧の両者は組織傷害性に作用すると推測される。また、高血圧がなくても、血圧レベルによらず、血圧変動自体が組織傷害性に作用する可能性があり、特に血管内皮機能に影響を与える可能性が推測される²⁸⁾。今後、血圧レベルだけでなく、日内変動、日間変動が腎障害に及ぼす影響についても検討する必要があるのではないかと考えられる。

結 論

CKD 患者における家庭血圧の日間変動は広く認められ、患者によって大きな変動を認める場合がある。このため、継続的な測定によって日間変動をみながら家庭血圧の評価、および管理を行う必要がある。

本論文の要旨の一部は第 50 回日本腎臓学会学術総会(2007 年 5 月 静岡県浜松市)、第 30 回日本高血圧学会学術総会(2007 年 10 月 沖縄県宜野湾市)において発表した。

文 献

1. Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities, the Ohasama study. *Hypertension* 2000 ; 36 : 901-906.

2. Segal R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, Ferrario M, Mancia G. Blood pressure variability and organ damage in a general population, results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002 ; 39 : 710-714.
3. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizaki M, Ouchi Y. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res* 2005 ; 28 : 1-7.
4. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, Caterina RD. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007 ; 50 : 325-332.
5. 日本高血圧学会. 家庭血圧測定条件設定の指針. 東京: ライフサイエンス出版, 2003 : 16-18.
6. Imai Y, Ohkubo T, Tsuji I, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Aihara A, Sekino M, Michimata M, Matsubara M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Relationship among blood pressures obtained using different measurement methods in the general population of Ohasama, Japan. *Hypertens Res* 1999 ; 22 : 261-272.
7. Imai Y, Nishiyama A, Sekino M, Aihara A, Kikuya M, Ohkubo T, Matsubara M, Hozawa A, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S. Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening : the Ohasama study. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 889-898.
8. Imai Y, Nishiyama A, Hozawa A, Tsuji I, Matsubara M, Araki T, Chonan K, Kikuya M, Satoh H, Hisamichi S, Nagai K. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 179-185.
9. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance of day-by-day variability of self-measured blood pressure at home : the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 (Suppl 1) : A258.
10. 阿部圭志, 角田一男, 佐藤龍行. 家庭血圧の測定法の検討と評価—特に家庭血圧散布図による降圧治療の評価—. *日腎会誌* 2006 ; 48 : 354-364.
11. Kato T, Kikuya M, Ohkubo T, Hara A, Metoki H, Asayama K, Inoue R, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Factors affecting day-by-day variability of self-measured blood pressure at home : the Ohasama study. *J Hypertens* 2006 ; 24(Suppl 6) : S87.
12. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 994-1001.
13. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y. The significance of home blood pressure measurement in patients with chronic kidney diseases. *JMAJ* 2006 ; 49 : 296-304.
14. Andersen MJ, Agarwal R. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 406-411.
15. 日本腎臓学会. 腎機能・尿所見の評価法. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 787.
16. Imai Y, Aihara A, Ohkubo T, Nagai K, Tsuji I, Minami N, Satoh H, Hisamichi S. Factors that affect blood pressure variability, a community-based study in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 1281-1289.
17. 村上省吾, 大塚邦明. 心・血管系の危険因子としての血圧変動. *血圧* 2003 ; 10 : 1222-1233.
18. 太田雅規, 池田正春. ライフスタイルと血圧変動—運動が血圧変動性ならびに臓器障害に及ぼす影響—. *血圧* 2003 ; 10 : 1205-1210.
19. 宗像正徳. 職場高血圧やシフトワークによる血圧変動が臓器障害に及ぼす影響. *血圧* 2003 ; 10 : 1212-1216.
20. 福澤 純, 矢尾尚之, 櫻木 均, Eredene B, 長谷部直幸, 菊池健次郎. 薬物療法が血圧変動に及ぼす効果と臓器保護の関連. *血圧* 2003 ; 10 : 1237-1240.
21. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 797-805.
22. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 960-966.
23. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol* 2007 ; 293 : R3-R12.
24. Ishimura E, Taniwaki H, Tsuchida T, Obatake N, Emoto M, Shoji T, Shioi A, Inaba M, Nishizawa Y. Urinary albumin excretion associated with arterial stiffness rather than thickness in type 2 diabetic patients. *J Nephrol* 2007 ; 20 : 204-211.
25. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 2117-2124.
26. Su DF, Miao GY. Blood pressure variability and organ damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001 ; 28 : 709-715.
27. Miao CY, Xie HH, Zhan LS, Su DF. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1125-1135.
28. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertens Res* 2003 ; 26 : 991-998.