

特集：高血圧

〔Ⅲ. JSH2009 改訂をめぐる話題〕

# 高血圧治療における家庭血圧と 24 時間血圧測定の意義 —CKD の視点より—

菊尾七臣

## はじめに

本年発表された日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン 2009(JSH2009)において最も強調されている点は、「ハイリスク高血圧患者でこそ、より厳格な降圧レベルを達成し、しかもその降圧を 24 時間にわたり持続させる」ことである。このハイリスク高血圧とは、慢性腎臓病(CKD)や糖尿病を合併する高血圧患者で、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)などのレニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制薬を基礎薬として使用し、より厳格な降圧、すなわち診察室血圧では 130/80 mmHg 未満を目標とする。さらに JSH2009 では、家庭血圧や 24 時間自由行動下血圧測定(ABPM)など診察室以外で測定した血圧を重要視した<sup>1)</sup>。すなわち、24 時間降圧の目安として、ハイリスク高血圧患者の家庭血圧、特に早朝血圧の到達目標レベルを 125/75 mmHg と明記し、白衣高血圧や仮面高血圧、さらに早朝高血圧や夜間高血圧に関する記載を充実させている<sup>1)</sup>。

本稿では、これらの JSH2009 が強調する家庭血圧や 24 時間血圧測定の意義と、ハイリスク高血圧患者、特に CKD 合併高血圧患者の「パーフェクト 24 時間高血圧診療」の要点を解説する。

## 仮面高血圧

診察室血圧レベルと、家庭血圧計や ABPM で測定した診察室以外の日常生活時の血圧レベルは必ずしも一致しな

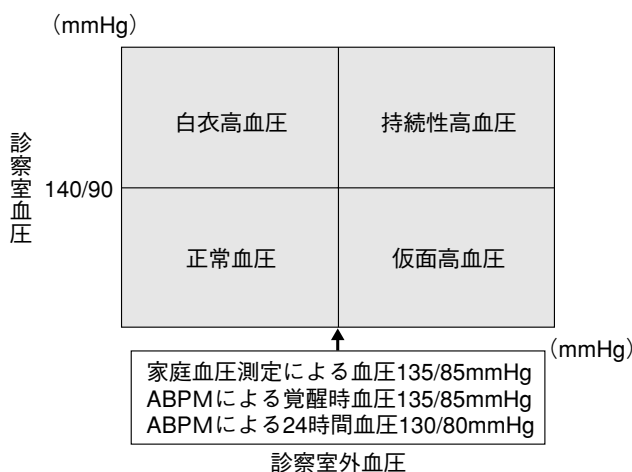


図 1 診察室外血圧と診察室血圧から得られる血圧分類

い。現在、高血圧診断は診察室血圧と診察室外血圧による 2 つの診断閾値に基づき、正常血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、持続性高血圧の 4 つに分類されるが、真の高血圧は診察室外血圧に基づく高血圧である(図 1)<sup>1)</sup>。

この血圧 4 分類のなかで、高血圧診療上の盲点となるのが仮面高血圧である。診療上診察室血圧が常に正常で、診察室外の血圧が高値を示す状態を「仮面高血圧」と定義する<sup>1,2)</sup>。診断は、複数回測定した診察室血圧の平均が 140/90 mmHg 未満で、かつ診察室以外で複数回測定した血圧(診察室外血圧)の昼間血圧が 135/85 mmHg 以上、もしくは夜間も含む昼夜平均(平均昼夜血圧)または平均 24 時間血圧が 130/80 mmHg 以上である。自宅で一定の座位安静条件下で測定した家庭血圧により定義した仮面高血圧と、ABPM の自由行動下血圧で定義した仮面高血圧は厳密には異なるが、両者の心血管リスクは同程度である。

仮面高血圧の頻度は、正常血圧の一般住民では 10~15% 程度であるが、降圧療法中の高血圧患者ではその頻度は

Perfect 24-hr blood pressure control using self-measured blood pressure and ambulatory blood pressure monitoring in chronic kidney disease  
自治医科大学内科学講座循環器内科部門

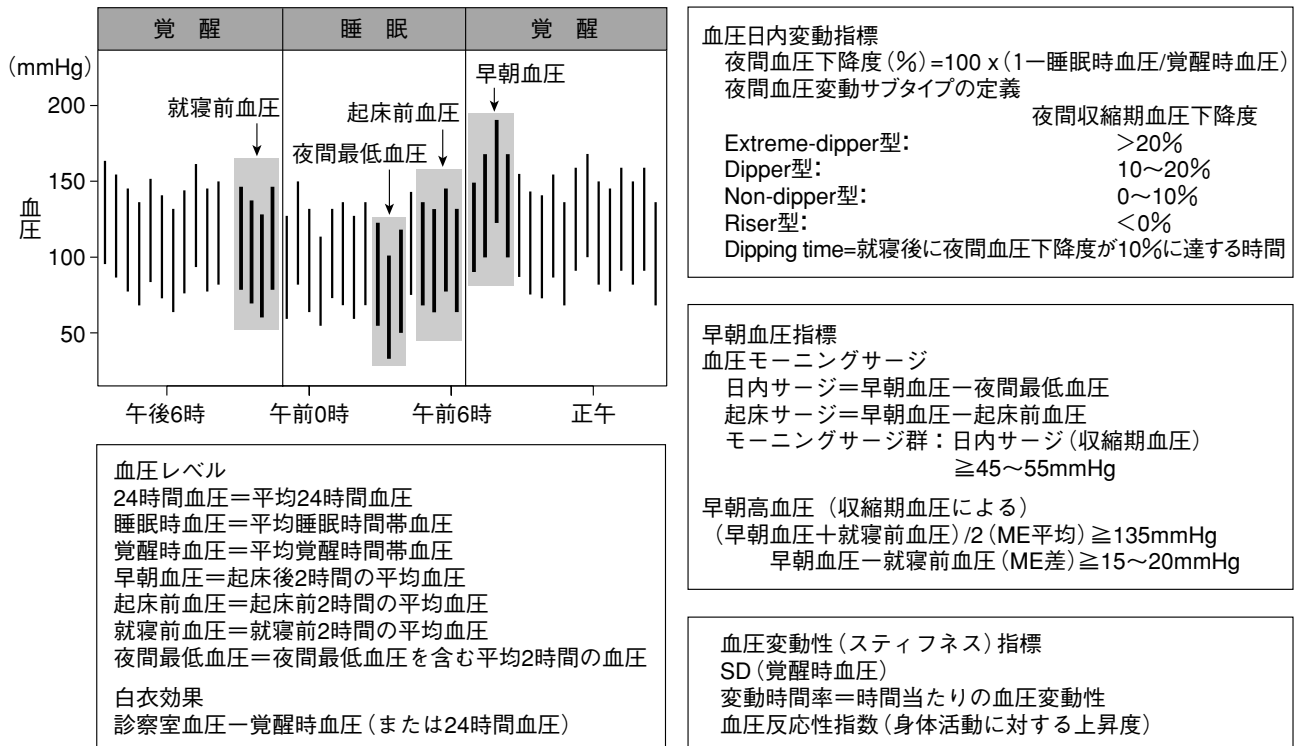


図 2 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) から得られる血圧指標 (文献 18 より引用, 改変)

3~4 倍も増加し, 140/90 mmHg 未満にコントロール良好な降圧治療中の高血圧患者の 30~50%にみられる。このことは, 診察室血圧に基づく通常の降圧療法では, 診察室血圧は低下しても他の時間帯の血圧低下は十分でないことから, 高血圧が潜伏することを示している。

仮面高血圧患者の臓器障害と心血管イベントのリスクは正常血圧や白衣高血圧患者と比較して有意に高く, 持続性高血圧患者と同程度以上である。これまでの臨床研究では, 仮面高血圧患者は正常血圧群に比べて代謝異常を伴いやすく, 未治療群や治療中高血圧患者にかかわらず, 左室肥大や頸動脈肥厚などの高血圧性臓器障害が進行している<sup>2)</sup>。地域一般住民や治療中の高血圧患者を対象とした追跡研究においても, 正常血圧者に比較した仮面高血圧患者の心血管疾患の相対的発症リスクは 2~3 倍程度であり, 持続性高血圧と同程度である<sup>3)</sup>。しかし, 治療中高血圧患者の仮面高血圧では, 家庭血圧に基づく降圧治療を行わない限り, そのリスクが長期に見過ごされ, 持続性高血圧患者よりも予後が悪い可能性がある。

仮面高血圧は診察室血圧レベルと診察室以外の血圧の平均レベルで画一的に定義されるが, その背景病態は多様である。診察室外血圧が再現性をもって有意に上昇する時間帯の違いにより, 早朝高血圧, ストレス性高血圧, 夜間高

血圧の 3 つの仮面高血圧の表現型があり, それぞれの背景となる関連病態が異なる<sup>4)</sup>。これらの診察室外血圧の診断閾値は早朝高血圧が早朝血圧 135/85 mmHg, ストレス性高血圧が日常生活ストレス状況下血圧 135/85 mmHg, 夜間高血圧が夜間血圧 120/70 mmHg である<sup>5)</sup>。これらの仮面高血圧のサブタイプにより異なる昇圧時間帯は, 24 時間の血圧日内変動が障害された病態から発生している。

## 夜間高血圧

CKD に最も関連している仮面高血圧は夜間高血圧である。夜間血圧の基準閾値が 120/70 mmHg 以上の場合に, 夜間高血圧と診断される<sup>1)</sup>。夜間血圧の測定や血圧日内変動異常の判定には ABPM が用いられ, ABPM で評価した昼間血圧に対して夜間血圧の低下が 0~10%である場合に Non-dipper 型, 逆に夜間に血圧上昇を示す場合に Riser 型血圧日内変動異常という(図 2)。正常の血圧日内変動では, 夜間血圧は昼間の覚醒時に比較して 10~20%低下する。この適度の夜間血圧を示す正常型を Dipper 型という。

Non-dipper 型, Riser 型では, 正常 Dipper 型に比較して, 脳, 心臓, 腎臓のすべての臓器障害と心血管イベント, ならびに心血管死亡のリスクが高いことが知られている<sup>4)</sup>。

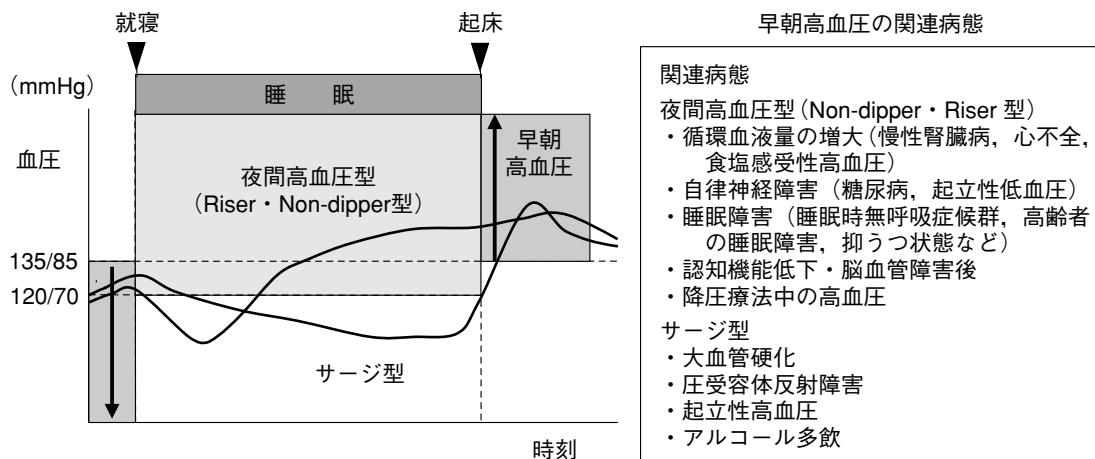


図 3 早朝高血圧の 2 タイプとその関連病態(文献 16 より引用)

高齢者高血圧患者を対象としたわれわれの自治医科大学 ABPM 研究 wave 1 では、白衣高血圧を除いた持続性高血圧患者(24 時間血圧 $\geq 130/80$  mmHg)では無症候性脳梗塞は Riser 型で増加しており、その後の追跡においても、脳卒中の発症リスクが増加していた<sup>5)</sup>。さらに、他のパターンに比較して、Riser 型では脳卒中は約 2 倍、突然死を含む心臓イベントは約 6 倍のリスクになっていた<sup>6)</sup>。スウェーデンの高齢者地域一般住民を対象とした研究においても心不全の発症リスクが高いことが明らかにされている<sup>7)</sup>。また、24 時間血圧が正常血圧群においても、Non-dipper 型、Riser 型では左室肥大が進行しており、特に求心性心肥大を合併する頻度が高く、高血圧性心疾患が進行していた<sup>8)</sup>。さらに、早朝・就寝時に測定した家庭血圧は正常レベルにあるが、夜間血圧のみが高い者でも血管障害が進行しており、臓器障害が進行していた<sup>9)</sup>。また、睡眠時間の短縮は Riser 型と相乗的に心血管リスクを増加させる<sup>10)</sup>。以上より、血圧日内変動異常は、診察室血圧や 24 時間血圧レベルとは独立したメカニズムで心血管リスクを増加させると考えている。

夜間血圧が下降しない Non-dipper 型や Riser 型の発生メカニズムは多様である(図 3)<sup>4)</sup>。心不全や腎不全などの循環血液量の増加は夜間血圧をより特異的に増加させる。特に食塩感受性高血圧患者では Non-dipper 型が多い。減塩や利尿薬により、Non-dipper 型が Dipper 型になることが報告されている<sup>11,12)</sup>。夜間血圧下降パターンにかかわらず、CKD は日本人高血圧患者の将来の心血管イベントのリスクになるが(図 4)、CKD では Non-dipper・Riser 型高血圧を示すことが多く、Non-dipper・Riser 型高血圧の心血管リスクの一部は CKD で説明可能である<sup>13)</sup>。

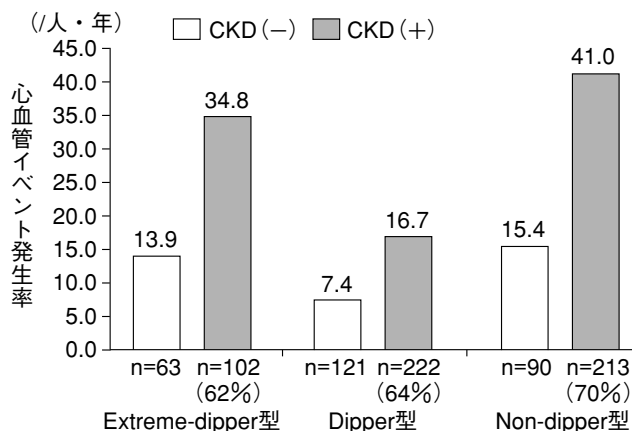


図 4 夜間血圧下降と CKD の心血管イベントへの影響—JMS ABPM Study Wave 1 (n=811) (文献 13 より引用)

最近 Fukuda らは、CKD 患者の夜間高血圧病態を知るうえで有用な新規指標「Dipping time」を発表した<sup>14)</sup>。Dipping time は、夜間血圧下降が 10% に達するまでの時間として定義され、CKD の進展とともに Non-dipper・Riser 型に先行して延長することを明らかにした。本指標の臨床的意義は、Dipper 型 CKD 患者においても、Dipping time が延長している場合、将来、Non-dipper 型、Riser 型になるリスクが高いことを示す。本指標は、CKD の進行により、昼間のみでは食塩排泄が十分ではなくなり、夜間の血圧を上昇させ、夜間腎灌流を保ち、夜間にも食塩排泄を行うという「木村理論」を夜間血圧下降度のみならず、時間経過を加味して支持する見事な指標である。この指標は体液貯留に基づく Non-dipper・Riser 型高血圧の最も感度の良い予測因子となる可能性があり、今後、臨床的予後との関係の検討が望まれる。

また、糖尿病などの自律神経障害、特に起立性低血圧や

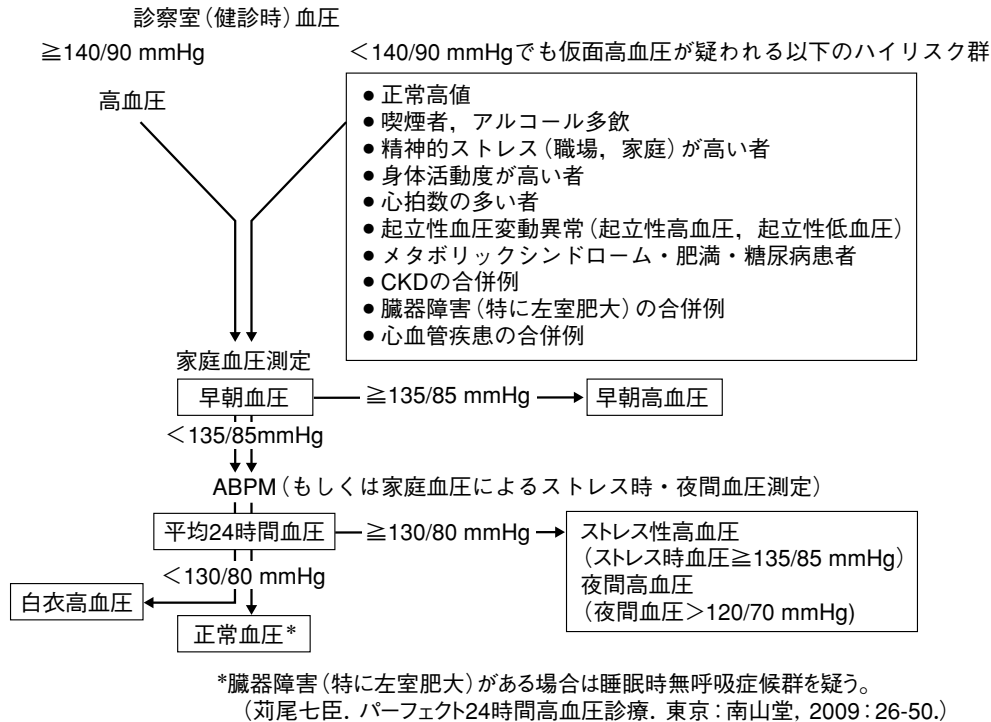


図5 白衣高血圧と仮面高血圧の診療プロセス

抑うつ状態, 認知機能低下や脳萎縮, 脳血管障害, さらにクッシング症候群や原発性アルドステロン症などの内分泌疾患なども Non-dipper・Riser型異常を示すことが多い。睡眠時無呼吸症候群(SAS)も本態性高血圧患者のなかでも見過ごされていることが多い。SASの Non-dipper・Riser型血圧変動異常は, 夜間血圧の変動性が增大しているのが特徴である<sup>15)</sup>。糖尿病やCKD患者ではSAS合併例が多い。

### 早朝高血圧

早朝高血圧にコンセンサスの得られた定義はないが, 家庭血圧の基準値は  $135/85$  mmHg であることから, JSH2009では, 早朝に測定した血圧平均値が  $135/85$  mmHg 以上を早朝高血圧とした<sup>1)</sup>。早朝には心血管イベントが多く, 同様に血圧も夜間から早朝にかけて上昇する日内変動を示す。早朝血圧は脳・心臓・腎臓, すべての心血管リスクと有意に関連している<sup>4)</sup>。さらに, 降圧療法中の高血圧患者では診察室血圧は良好にコントロールされていても, 薬剤服用直前の早朝に最も降圧効果が減少していることが多く, 早朝高血圧は現在の診察室血圧をガイドにした高血圧診療の「盲点」となっている<sup>16)</sup>。

さらに, 早朝には交感神経やレニン・アンジオテンシン系など神経内分泌系の亢進に加えて, 血小板機能亢進や血

栓傾向が加わり, それぞれのリスク因子が相加的あるいは相乗的に臓器障害を進展させ, 心血管イベントの発症リスクを増強すると考えられる<sup>17)</sup>。

早朝高血圧には夜間高血圧から移行するタイプと朝方に急峻に血圧が上昇するサージ型があり(図3), この両者はともに心血管リスクとなることを示す研究成績が集積されつつある<sup>16~18)</sup>。CKD患者では前者のこのタイプの早朝高血圧患者が多い。

夜間から早朝にかけては, 圧受容体反射の影響を受けて自律神経や血圧の変動性が最も増大する時間帯で, 早朝の血圧レベルの高値に加え, 早朝の血圧変動性の増大や夜間から早朝にかけて上昇する血圧モーニングサージも, 24時間血圧レベルとは独立して心血管イベントや臓器障害のリスクとなると考えられている<sup>4,16~18)</sup>。われわれの成績では, 高齢者高血圧患者において, 血圧モーニングサージは24時間血圧レベルや年齢とは独立して脳卒中リスクとなった<sup>18)</sup>。

### 24時間降圧達成の診療プロセス

高血圧診療では24時間にわたる降圧を達成することが, 臓器障害の進展と心血管疾患の発症を有効に抑制する。したがって, 診察室血圧が正常でも, 他の時間帯が高い仮



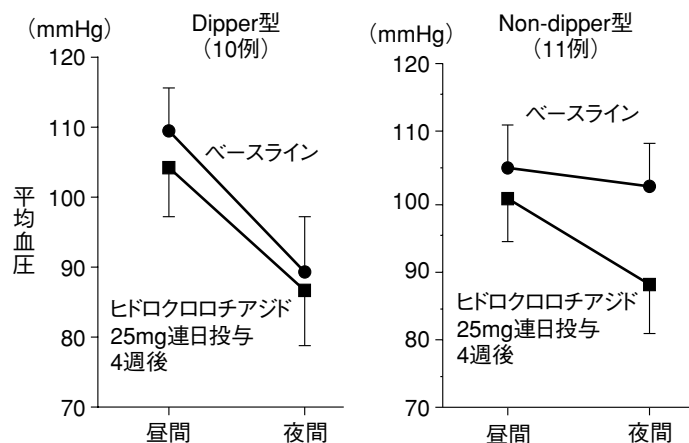


図 6 Dipper 型と Non-dipper 型に対する利尿薬の降圧効果 (文献 11 より引用)

面高血圧を見逃さないことが重要で、特に CKD 患者では夜間高血圧に注意する。

仮面高血圧の診療プロセスは、まず家庭血圧を測定することから始まる(図 5)。仮面高血圧のハイリスク群は、降圧療法中にあるすべての高血圧患者、正常高値血圧(130/85~139/89 mmHg)、喫煙者、アルコール多飲、精神的ストレス(職場、家庭)が高い者、身体活動度が高い者、心拍数の多い者、起立性血圧変動異常(起立性高血圧、起立性低血圧)、肥満・メタボリックシンドロームや糖尿病を有する患者、臓器障害(特に左室肥大)や心血管疾患の合併例などである。これらの対象者には診察室血圧にかかわらず、積極的に家庭血圧計で早朝血圧を測定することが重要である。早朝血圧レベルが 135/85 mmHg 未満のときは、職場や就寝時中も加えて測定した家庭血圧の平均値(平均 24 時間血圧)もしくは、ABPM で測定した平均 24 時間血圧レベルが 130/80 mmHg 以上である場合、昼間血圧が高いとストレス性高血圧、夜間血圧が高いと夜間高血圧と考える。さらに、24 時間血圧が 130/80 mmHg 未満と正常の場合においても、睡眠時無呼吸症候群が隠れていないかも検討する必要がある。

仮面高血圧の降圧治療の要点は、診察室血圧は参考にとどめ、各昇圧時間帯の血圧閾値未満を目指した、パーフェクトな 24 時間降圧を達成することにある。日常臨床では、まず早朝血圧に基づく降圧療法を行い、そのレベルを 135/85 mmHg 未満にコントロールすることが最初の第一歩である<sup>4)</sup>。加えて JSH2009 では、CKD と糖尿病を合併するハイリスク高血圧患者では早朝血圧のコントロール目標を 125/75 mmHg 未満とすることが推奨されている<sup>1)</sup>。

夜間血圧は、頻回に臨床評価することができないことに

表 CKD 患者の 24 時間血圧管理の要点

●CKD 患者は夜間高血圧が多い、ハイリスク高血圧群である。
●目標降圧レベルは診察室血圧が 130/80 mmHg 未満、早朝血圧 125/75 mmHg 未満である。
●ABPM による夜間血圧の評価と、夜間血圧 120/70 mmHg 未満へのコントロールが望ましい。
●RAS 抑制薬を第一選択薬とし、コントロール不良では少量の利尿薬かカルシウム拮抗薬を追加する。
●CKD 患者の夜間高血圧に対する特異的治療法として、徹底した減塩と少量の利尿薬投与がある。

加え、夜間高血圧のみを治療ターゲットとした高血圧治療の有用性を示すエビデンスの集積は十分ではないことから、現時点の実地臨床では、夜間血圧コントロールも期待して、早朝高血圧を治療ターゲットにした就寝前の降圧薬投与が推奨される。CKD と糖尿病を合併するハイリスク高血圧患者では、RAS 抑制薬を第一選択薬とする<sup>1)</sup>。さらに、血圧コントロールがつかない場合、利尿薬かカルシウム拮抗薬を併用する。複数の降圧薬を投与しても血圧コントロールがつかない治療抵抗性高血圧には、薬剤数を増量することなく、1 剤のみを就寝時投与へ変更することにより、Non-dipper 型高血圧が Dipper 型に移行し、より良好な 24 時間血圧コントロールが達成できるとの報告もある<sup>19)</sup>。夜間高血圧の特異的治療法としては、減塩や利尿薬が有用である(図 6)<sup>11,12)</sup>。さらに、早朝高血圧を伴う CKD 患者では、就寝前 α 遮断薬が早朝血圧を低下させ微量アルブミン尿を改善する<sup>20)</sup>。

### まとめ

CKD 患者では、Non-dipper・Riser 型血圧日内変動異常や夜間高血圧を生じることが多い(表)。CKD を合併する高血圧は、糖尿病合併高血圧とともにハイリスク高血圧で、より厳格な 24 時間にわたる降圧が推奨される。まず RAS 抑制薬から開始し、家庭血圧を 125/75 mmHg 未満に低下させることが勧められる。さらに、可能であれば ABPM により夜間血圧を測定し、そのレベルを 120/70 mmHg 未満に低下させておくことが理想的である。家庭血圧や ABPM を利用した高血圧治療により、24 時間にわたるパーフェクトな降圧の達成が可能となり、さらに有効な腎保護と心血管イベントの抑制につながることを期待される。

## 文 献

1. Japanese Society of Hypertension. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH2009). *Hypertens Res* 2009 ; 32 : 3-107.
2. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension : a review. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 479-488.
3. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 508-515.
4. Kario K. Clinician's manual on early morning risk management in hypertension. London : Science Press, 2004 : 1-68.
5. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001 ; 38 : 852-857.
6. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension : Antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004 ; 26 : 177-189.
7. Ingelsson E, Bjorklund-Bodegard K, Lind L, Arnlov J, Sundstrom J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006 ; 295 : 2859-2866.
8. Hoshide S, Kario K, Hoshide Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T, Shimada K. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003 ; 16 : 434-438.
9. Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, Kario K. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2007 ; 30 : 143-149.
10. Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshide S, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 2225-2231.
11. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999 ; 100 : 1635-1638.
12. Fukuda M, Kimura G. Pathophysiology of antihypertensive therapy. *Hypertens Res* 2006 ; 29 : 645-653.
13. Ishikawa J, Shimizu M, Hoshide S, Eguchi K, Pickering TG, Shimada K, Kario K. Cardiovascular risks of dipping status and chronic kidney disease in elderly Japanese hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2008 ; 10 : 787-794.
14. Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, Motokawa M, Shirasawa Y, Nishio T, Miyagi S, Yoshida A, Kimura G. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. *Hypertension* 2008 ; 52 : 1155-1160.
15. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension : ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009, in press.
16. Kario K. Time for focus on morning hypertension. Pitfall of current antihypertensive medication. *Am J Hypertension* 2005 ; 18 : 149-151.
17. Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension* 2007 ; 49 : 771-772.
18. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives : a prospective study. *Circulation* 2003 ; 107 : 1401-1406.
19. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008 ; 51 : 69-76.
20. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K, on behalf of the Japan Morning Surge-1 (JMS-1) study group. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension : The Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 1257-1265.