

長期アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）投与はマウス腎細動脈血管壁肥厚・傍糸球体装置の肥大を生じる。

(Long-term administration of angiotensin converting enzyme inhibitor produces wall thickening of small artery and hypertrophy of juxtaglomerular apparatus about mural kidney.)

京都大学大学院医学研究科循環病態学

○草野 仁、武田敏也、野垣文昭、小野孝彦、武曾恵理、篠山重威

【目的】近年、遺伝子操作によるノックアウトマウスの解析から、レニン-アンギオテンシン系(RAS)の抑制により腎血管系・傍糸球体装置の変化が起こることが報告されている。しかし、後天的なRAS抑制は、腎保護的効果・糸球体病変進行抑制については報告されているものの腎血管系・傍糸球体装置についての報告は殆どない。我々は、3系統のマウスを使ってこの病態について考察した。

【方法】1) 雌BALBc (B)、雌C57/BL6 (BL)をそれぞれコントロール群(飲水投与; C)、塩酸テモカプリル投与群(1mg/kg/day; T)に分け、各群(n=4)をB-C, BL-C, B-T, BL-Tとし、15週令から30週令まで投与後、生理学的・腎組織学的評価を行った。

2) 加齢と共に高IgA血症とIgA腎症類似の増殖性変化を示す12週令雌ddYマウス由来純系高IgAマウス(HIGAマウス; H)に、高濃度(10mg/kg/day; TH; n=6)低濃度(1mg/kg/day; TL; n=7)超低濃度(0.1mg/kg/day; TVL; n=9)のテモカプリルを32週令まで飲水投与し、非投与群(C; n=8)ヒドラジン高濃度群(30mg/kg/day; HH; n=10)低濃度群(3mg/kg/day; HL; n=8)と生理学的・腎組織学的比較をした。

【結果】1) 生理学的考察について、B-T, BL-Tは、B-C, BL-Cに比して生理学的考察について有意な血圧低下・血漿ACE活性抑制が認められたが、他のパラメーターに有意差は認められなかった。組織学的考察について、B-T, BL-Tには、B-C, BL-Cに認められない細動脈血管壁肥厚・傍糸球体装置の肥大が認められた。

2) 血圧は濃度依存性に有意に低下し、TL-HH間・TVL-HL-C間に有意差はなかった。血漿ACE活性は、T投与群について濃度依存性に有意に抑制され、HH-HL-C間に有意差はなかった。アルブミン尿は、TL・TVLが他群に比して有意に抑制された。糸球体メサンギウム増殖抑制は、T群について濃度依存性に抑制された。細動脈血管壁肥厚・傍糸球体装置の肥大は、TH・TLにのみ認められた。

【総括】ACEI投与により、マウス種に無関係に細動脈血管壁肥厚・傍糸球体装置の肥大が認められ、この変化は、降圧による変化ではないことが示された。ACEIについては、降圧作用や腎保護作用についての効果が確認されている一方で、RAS系 knock-outマウスの検討から糸球体硬化・間質障害・細血管レベルおよび傍糸球体装置での組織変化が示されてきている。今回我々は、遺伝的操作と異なり、後天的にACEIを慢性投与することによりRAS系knock-outマウス類似の病変を一部確認することが出来た。この変化がヒトにおいても確認できるかどうかは、はっきりしない。齧歯類にはキマーゼが存在しないと言われておりこの違いが反映している可能性もある。ただ、RAS系は血圧コントロールに絡む一方で、後天的にも組織構築に影響を与えていることが推察できた？

白衣高血圧患者における自律神経活動

Autonomic Function in Patients with White Coat Hypertension

山梨医科大学 第二内科 1、医療情報部 2、人間科学 3

○井尻 裕 1、飯田隆史 1、河埜 功 1、岩崎 宏 1、田草川正弘 1、小川竜次 1、清水しの 1、長田 満 1、沢登貴雄 1、梅谷 健 1、石井博之 2、小森貞嘉 3、田村康二 1

【目的】白衣高血圧患者の自律神経活動について持続性高血圧患者と比較検討した。

【対象と方法】外来での随時血圧 $\geq 140/90$ mmHgの未治療本態性高血圧患者 71 名 (23~81 歳) を対象に携帯型自動血圧心拍計 TM-2425 (A&D 社) を用いて自由行動下の収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) および 512 拍の CM5 誘導心電図を 30 分毎に 48 時間同時に記録した。そして、心拍変動スペクトル解析により低周波成分 (0.05~0.15Hz : LF) と高周波成分 (0.15~0.40Hz : HF) を求め、HF を副交感神経系、LF/HF を交感神経系の指標とした。以上の計測値について患者の行動日誌の記録を参考に、起床から就寝までの昼間活動期と就寝から起床までの夜間安静期の平均値を算出し、昼間活動期の平均 SBP < 135 mmHg かつ DBP < 85 mmHg であったものを白衣高血圧群 (W 群 : 20 名、男性 8 名、女性 12 名 ; 平均 59 ± 14 歳)、昼間平均 SBP ≥ 135 mmHg または昼間 DBP ≥ 85 mmHg であったものを持続性高血圧群 (H 群 : 51 名、男性 26 名、女性 25 名 ; 平均 57 ± 11 歳) とした。

【結果】1. W 群と H 群の随時 SBP/DBP (単位 : mmHg) はそれぞれ平均 $149 \pm 14/86 \pm 9$ 、 $156 \pm 16/95 \pm 12$ 、自由行動下の 48 時間平均 SBP/DBP (単位 : mmHg) はそれぞれ $117 \pm 7/71 \pm 6$ 、 $147 \pm 16/88 \pm 11$ であった。2. $\ln LF$ (単位 : msec/Hz $^{1/2}$) の昼間平均値は W 群が H 群より有意に大きく (3.6 ± 0.3 vs 3.4 ± 0.4 、 $p < 0.05$)、夜間平均値は W 群が H 群より大きい傾向にあった (3.7 ± 0.4 vs 3.5 ± 0.4 、 $p = 0.06$)。3. $\ln HF$ (単位 : msec/Hz $^{1/2}$) は昼間活動期 (2.9 ± 0.5 vs 2.5 ± 0.5 、 $p < 0.01$) と夜間安静期 (3.3 ± 0.5 vs 2.9 ± 0.5 、 $p < 0.05$) を通じて W 群は H 群より有意に大きかった。4. LF/HF の夜間平均値 (W 群 1.7 ± 0.6 、H 群 1.9 ± 0.6) には差はなかったが、昼間平均値は W 群が H 群より有意に小さかった (2.1 ± 0.7 vs 2.5 ± 0.7 、 $p < 0.05$)。

【結論】白衣高血圧患者は持続性高血圧患者に比べて、昼間活動期および夜間安静期を通じて副交感神経活動が高く、昼間活動期の交感神経活動は低下していた。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群の血圧動揺に対する持続陽圧呼吸の短期効果
Short-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure
Fluctuation of Patients with Obstructive Sleep Apnea

東京大学医学部老年病科

○金 承範、大賀栄次郎、吉栖正雄、阿古潤哉、飯島勝矢、渡辺徳光、大池裕美子、大内尉義

閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (OSA) 患者は高血圧の合併が多く、OSAの高血圧発症への病因論的関与が指摘されてきた。OSAにおいて循環動態の異常、特に睡眠時の血圧の変動および血圧の上昇がその病因の一つとして考えられる。一方、持続陽圧呼吸 (CPAP) の睡眠時介入はこれらの循環動態の異常の改善に有効であることは報告されてきたが、その詳細はいまだ不明な点が多い。本研究は、OSAにおいてCPAP介入による血圧動揺および自律神経活性変化とその循環動態への影響を検討する。対象は10人のOSA男性 (平均年齢 50 ± 4 歳)。トノメトリ法による非観血的連続血圧心拍解析装置 (ANS 508) を用いて夜間睡眠時と昼間 (15時—17時) の血圧と心電図を記録し、CPAP (6–8cmH₂O) 介入前後の循環動態の変化を解析した。血圧動揺性を10分間の収縮期血圧の標準偏差 (SD-SBP) から求めた。心拍変動の周波数解析にて低周波数成分 (LF) と高周波数成分 (HF) を算出し、 \ln LF/HFを交感神経活性の、 \ln HFを副交感神経活性の指標とした。圧受容器反射感受性 (BRS) はsequence法により計測した。Apnea index はCPAP介入5—7日後 28 ± 4.4 から 3.6 ± 1.2 まで有意な低下を認めた。夜間睡眠時収縮期血圧は 122 ± 4.3 mmHgから 112 ± 3.9 mmHgに有意に低下したが、昼間は変化しなかった。夜間睡眠時のSD-SBPは、 9.1 ± 2.4 mmHgから 4.0 ± 0.3 mmHgまで有意に低下した。 \ln LF/HFは、夜間睡眠時は 2.18 ± 0.35 から 0.76 ± 0.25 まで、昼間は 2.3 ± 0.5 から 1.12 ± 0.2 までそれぞれ有意な低下を認めた。一方、 \ln HF はCPAP介入前後において有意な変化を認めなかった。BRS は、夜間睡眠時は 9.2 ± 1.7 msec/mmHgから 14.2 ± 1.6 msec/mmHgまで、昼間は 7.4 ± 0.7 msec/mmHgから 10.8 ± 1.2 msec/mmHgまでそれぞれ有意な上昇を認めた。以上より、CPAP介入は交感神経神経活性の低下とBRSの上昇を介し夜間睡眠時の血圧動揺を抑制し、OSAにおける循環動態の改善に効果を発揮すると考えられた。

昼夜運転タクシー・ドライバーの血圧変動とその管理

～～ 深夜勤務の生体リズムへの影響（労働省要望研究テーマ）～～

Circadian Variations of Blood Pressure by Ambulatory Blood Pressure Monitoring System in 24-Hour on-Duty Taxi Drivers and Its Treatment

東京労災病院脳神経外科，同循環器内科¹⁾，東京労災病院検診センター²⁾

○工藤千秋，當間三弘¹⁾，長谷弘記¹⁾，杉浦和朗，増山善明¹⁾，²⁾

【目的】勤労者医療における問題点の1つに昼夜運転タクシー・ドライバーの事故の増加があるが、連続勤務中の血圧変動に関するまとまった報告は少ない。そこで昼夜運転タクシー・ドライバーの血圧を、24時間非観血的血圧測定法（ABPM）にて測定し、運転中の circadian rhythm、それに影響を及ぼす因子を調べ、適切な治療方法を検討した。

【対象と方法】タクシー・ドライバー334名（男性329名、女性5名、平均年齢38.6才）を対象とし、1998年10月から1999年2月にかけて測定した。ABPMによる高血圧症の診断は日本循環器学会（1999,3 東京）のガイドラインに準拠し、高血圧症のグレードは、随時血圧を基にしたWHO/ISHガイドラインの重症度を参考とした。また28項目の質問項目に対しlogistic analysisを行い高血圧発症に及ぼす因子を解析した。さらにABPMでGrade2以上の高血圧症と診断した78人の未治療被検者のうち、治療に同意した64人（Grade2, 41人 Grade3, 23人）を無差別に3群に分け、長時間型Ca拮抗薬（ニフェジピンCR）、ACE阻害薬（マレイン酸エナラプリル）、 α ・ β 遮断薬内服（カルベジロール）による薬物治療を行い、至適与薬時間・至適量を検討した。

【成績】1) 24時間測定を完結した272人ドライバー中で、124人（45.6%）が高血圧症と診断され（Grade1, 37人、Grade2, 54人 Grade3, 33人）、正常血圧変動者と比較すると3つの異常パターン（Starting surge、Midnight hypertension、Reverse dipper）が観察された。2) 深夜帯収縮期平均血圧の非深夜帯収縮期平均血圧に対する血圧上昇度が10%以上となる独立危険因子として、①前日の睡眠不足、②測定前1週間以内の自覚的過労、③高血圧の既往の3因子が選択された（相対危険度はそれぞれ、①9.586、②6.642、③4.677）。3) 起床時に長時間型Ca拮抗薬（L-CA）、 α ・ β 遮断薬を投与することにより、午前中の収縮期最高血圧（SBP）が正常域内となった（それぞれ86.3%、65.0%）。運転開始後、数時間で異常高血圧となるStarting surge に対しては、L-CAと α ・ β 遮断薬が統計学的に有意であった。深夜帯のSBPには、夕方L-CA及びACE阻害薬を服用、またはその半量の早朝起床時と夕方服用が有効であった（ $P<0.05$ ）。Starting surgeとMidnight hypertensionの合併例では、起床時のL-CAと18時のACE阻害薬の併用が有効であり（有効率90%）、起床時の α ・ β 遮断薬と夕方のL-CA及びACE阻害薬の服用が続いた（それぞれ77.8%、66.7%）。Starting surgeとReverse dipperの合併例にも同様な傾向がみられた。Midnight hypertensionとReverse dipperの合併例では、18時のL-CA単独内服もしくはACE阻害薬の単独内服で有意であった。

【結論】昼夜運転タクシー・ドライバーの血圧には、従来報告されている三交代勤務制のシフト・ワーカーとは異なる高血圧症パターンがあり、その誘引となる独特の因子が存在する可能性が示唆された。またその管理には、それぞれの異常血圧パターンに対して、与薬量・与薬時間の工夫・検討が必要であると考えられた。

非糖尿病の軽症高血圧例における左室肥大と腎障害の進展予測指標としての夜間血圧値と HbA1c の意義。

Predictive value of night time blood pressure and high normal HbA1c for development of left ventricular hypertrophy and renal impairment in nondiabetic mild hypertension

○佐藤喜洋*、北原康行*、白石千倉*、井上 仁**、日野 亨*、高橋敦彦*、斎藤文雄*、大塚雄司*、久代登志男*、梶原長雄*、上松瀬勝男*

*駿河台日本大学病院 **国際基督教大学

【目的】：非糖尿病軽症高血圧における臓器障害の進展は一様ではない。今回、5年間の縦断調査により左室肥大と腎障害の進展予測指標としての自由行動下 24 時間血圧 (ABP) と代謝指標の意義について検討した。

【対象と方法】：都内某大学健診受診者のうち、健診時血圧 140/90 以上で降圧薬服用歴と糖尿病、および明らかな内科的合併症がない男女 50 例 (43±10 歳) を 5 年間経過観察した。観察開始時に ABP、M モード心エコーによる左室心筋重量係数 (LVMI)、空腹時血糖、血清 HbA1c、血清総コレステロール、中性脂肪、肥満度を測定し、観察終了時は随時尿中の微量アルブミン/クレアチニン比 (Ualb) を加えて測定した。

【結果】健診時随時血圧は観察開始時と終了時に有意差はなかった (127±6/88±5~128±11/88±5)。ABP の全測定値の平均は 127±8/77±6 から 133±10/84±8 に上昇した。多変量解析では 5 年間の LVMI の増加率は、観察開始時の夜間血圧平均値と相関し、6 年目の Ualb は観察開始時の夜間血圧値と HbA1c に相関した。

【結論】夜間血圧は左室肥大と腎障害の進展指標となり、糖代謝は左室肥大、腎障害の両者に関連することが示唆された。

未治療高血圧に合併する血管内皮機能障害と JNC-VI 血圧重症度、左室肥大および糖代謝障害の関連
Relationships of Endothelial Dysfunction with the Severity of Hypertension Classified by JNC-VI
Recommendation, Left Ventricular Hypertrophy, and Glucose Intolerance in Untreated
Hypertension

帝京大学市原病院第三内科

○富山博史、渡辺剛毅、吉田秀夫、道場信孝

【目的】血管内皮機能障害は高血圧治療の **surrogate endpoint** となる可能性が示唆され、その病態生理の検討は重要である。高血圧に合併する血管内皮機能障害は、圧上昇に伴う **shear stress**、体液・内分泌性障害、特に合併する糖代謝障害などが複雑に関与すると考えられている。

本研究は、高血圧に合併する血管内皮機能障害を評価するにあたり、血圧高重症度、左室肥大および糖代謝障害が予測指標となるか否かを検討することを目的とした。

【方法】空腹時血糖が 125mg/dl 以下の未治療高血圧症例 107 例(54±10 歳)を対象とした。血管内皮機能は 7.5MHz トランスドューサーを用い、5.0 分の **reactive hyperremia** 前後での前腕動脈径の変化にて評価した。血圧重症度は外来受診時の血圧 3 回の測定値の平均を JNC-VI の血圧重要度分類に従い、**stage I**, **stage II**, **stage III** に分類した。左室肥大の有無は超音波検査にて左室心筋重量を算出し、男性:125g/m² 以上、女性:115g/m² 以上を左室肥大と定義した。糖代謝障害の有無は、75g ブドウ糖負荷試験にて負荷後 2 時間の血糖値 140mg/dl 以上を糖代謝障害群とした。

【結果】各臨床指標による分類における症例数および血管内皮機能を以下に示す。血圧重症度分類では **stage-I**: 60 例で 8.1±4.3%、**stage-II**: 37 例で 6.8±3.9%、**stage-III**: 10 例で 5.6±2.8% であり、血管内皮機能は **stage III** で有意に低値を示した($p<0.05$)。左室肥大非合併例 51 例では 7.9±4.2%、合併例 56 例では 6.9±4.0% であり、肥大合併群で障害の傾向($p=0.1$)を示した。糖代謝正常例 64 例では 8.4±4.5%、異常例 43 例では 5.8±2.7% であり、糖代謝障害例で有意に血管内皮機能の障害を認めた。線形多変量解析では血管内皮機能に対し、糖代謝異常の有無は有意な関連因子となり($\beta = -0.39$, $p<0.01$)、血圧重症度は関連傾向($\beta = -1.49$, $p=0.1$)を示した。

【結論】高血圧に伴う血管内皮機能障害には糖代謝障害が密接に関連することが示され、また、同時に血圧上昇に伴う **shear stress** も関与することが示唆された。従って、糖代謝障害および血圧重症度は血管内皮機能障害の予測に有用な指標となると考えられる。

体重減量プログラム非成功者の降圧機序

Mechanism in weight loss program-induced blood pressure reduction in obese subjects who failed to lose weight

○羽原病院¹、大阪大学医学部保健学科²、大阪大学大学院医学系研究科加齢医学³

舩尾 和子¹、三上 洋²、萩原俊男³

[目的] 我々は体重減量時の降圧機序には交感神経活動性の亢進、高インスリン血症、高レプチン血症の抑制が関与する事を報告した（日本高血圧学会2000、ISH2000, Council for HBP Research 2000, Jackson-Cardiovascular Research Meeting 2000）。しかし、体重減量プログラムを行なっても体重減量に成功する群と成功しない群がある事はよく経験するが、体重減量に不成功であっても降圧する症例が存在する事も事実である。今回、体重減量プログラムを行なっても著明な体重減量を認めないにも関わらず、降圧を示す対象の降圧機序について検討した。

[方法] 職場健康診断時、肥満（BMI>27.0 kg/m²）である正常血圧者（NT, BP<140/90 mmHg, 27.9±0.6 kg/m², 34±4 yrs, 131±5/83±4 mmHg）52名、未治療高血圧者（BP>160/95 mmHg, 28.1±0.6 kg/m², 35±3 yrs, 171±6/106±5 mmHg）61名において、low caloric diet（1200 kcal+7 g NaCl）と運動量法（>1 hr/日）にて減量を24週間おこない、その間2週毎に体重、BMI、血圧、脈拍、血漿ノルエピネフリン（NE）、インスリン（INS）、レプチン（LEP）、アンジオテンシン II（AngII）を測定。肥満の期間は健康診断記録より、肥満家族歴、高血圧家族歴は両親の直接測定より得た。今回の解析は体重減量不成功者のみを対象として行なった。

[結果] 体重減量不成功（non-WR）を24週めに10%未満の体重減少と定義すると、肥満 NT の37%（n=19）、肥満 HT の36%（n=22）で体重減量に不成功（NS）。降圧（↓BP）を平均血圧（mean BP）の10%以上の降圧、血圧不変（BP→）を10%未満の降圧と定義すると、↓BP は nonWR-NT の26%（n=15）、nonWR-HT の18%（n=4, NS vs NT）で認めた。肥満（BMI>27.0 kg/m²）の期間はNT, HTともBP→群で↓BP群に比べ長期であった（NT 7.7 vs 1.9年、P<0.01, HT 8.6 vs 2.1年、P<0.01）。肥満家族歴、高血圧家族歴を少なくとも片親が肥満または高血圧（>160/95 mmHg または高血圧治療中）と定義すると、肥満家族歴、高血圧家族歴はBP→群で↓BP群に比べ高頻度であった。体重減少量は24週時にNT, HT間、↓BP群、BP→群間に差異は認めなかったが、血漿NE値はentry時、24週時ともBP→群で↓BP群に比し高値であり、%NE減少率は↓BP群でBP→群に比し大であった。INS値、LEP値、AngII値はNT, HTともBP→群、↓BP群間にentry時に差異は認めず、%INS減少率、%LEP減少率は↓BP群で大であった。

[結論] 以上の成績より、著明な体重減量を認めなくても、体重減量プログラムは交感神経活動性亢進の抑制、高レプチン血症の改善、高インスリン血症の改善により降圧をもたらすと考えられた。

高齢女性における水中歩行前後の血圧変化

Changes of Blood Pressure under Water Walking in Elderly Women

和歌山県立医科大学看護短期大学部

○関 美奈子, 有田幹雄, 中井國雄

【目的】水中運動は、高血圧の治療の一助や高齢者に最適な運動として勧められている。特に、閉経後の女性は肥満や骨粗鬆症になりやすく、陸上での運動では、膝関節や腰への負担が大きい。泳ぐことができなくても楽しみながらできる水中歩行は、誰にでも楽しめる健康づくりであるが、その前後の血圧変化に関する報告は少ない。そこで、本研究では、主に水中歩行運動を行う高齢女性を対象に運動前後の血圧変化を測定し、水中歩行の血圧への影響を検討した。

【対象と方法】対象は、60分以上週2回、6ヶ月以上50%生理強度の水中歩行運動を設定し指導した60歳以上の女性28名(66.6±4.3歳)である。スイミングスクールのプールサイドの室温31.5度、水温31.5度の環境で、水中歩行中の心拍数と、水中歩行前、直後、3、5、7、10分後の血圧および心拍数を測定した。対象のうち6名は、水中歩行中の心拍数を測定した(フクダ電子製DS-2151型心電図計)。血圧測定は、座位で心臓の高さに机を設置し、デジタル自動血圧計(オムロンHEM-907)を使用した。【成績】収縮期血圧は、歩行前128.4±13.5mmHg、直後141.9±21.7mmHgで、13.5±18.0mmHg上昇した。歩行3分後は121.1±16.6mmHgで、歩行直後との差は-20.8±12.2mmHgであった。歩行前後の変化に比べて、歩行直後と3分後の差の方が大きかった。3分後以降の血圧はほぼ同様の値を示し安定した。これらの血圧変化と、年齢や水中歩行歴との相関は認めなかった。また、歩行直後の収縮期血圧が、150mmHg台になったのは2名、160mmHg台は1名、170mmHg台3名、180mmHg台2名であった。拡張期血圧は、水中歩行前後で大きな変化はなかった。水中歩行中の心拍数は、歩行開始直後は83±8/minで、20分後106±12/minに達し、40分後に90±17/minに落ち、60分後に112±7/minであった。水中歩行中のボルグの自覚的運動強度は、60分後に「ややきつい」と感じた以外は、10分間隔で、毎回「楽である」であった。

【結論】水中運動前後の血圧変化は、収縮期血圧で運動前と直後、直後と3分後で有意な変化を示した。5分後から、安定した血圧測定値が得られ、運動前より低い値であった。以上より、水中運動の運動直後から3分後までは、血圧変化が大きいため、動作はゆっくりと無理な行動は避けるように指導する必要がある。

高血圧患者における外来血圧測定値と家庭血圧値の比較—オムロン HEM907 を用いて—
Comparison with Casual BP and Home BP in Hypertensive Patients - Using New
Developed HEM907-

誠佑記念病院循環器科 I、和歌山県立医科大学看護短期大学部 II、和歌山県立医科大学
循環器内科 III

○佐谷 修 I、有田幹雄 II、中井國雄 II、上野雄二 I、西尾一郎 III

【目的】高血圧における血圧管理を外来での随時血圧のみで評価することは難しいとされ家庭血圧測定が勧められている。家庭血圧測定は白衣高血圧の診断にも有用であり、また、家庭血圧値は外来随時血圧より優れた生命予後の予知因子であるとされているが、その詳細は明らかでない。今回、外来受診時の血圧以外に、新しく開発されたオムロン HEM907 を用いて、別室にて3分、6分、9分後の血圧を測定し、家庭血圧値と対比検討した。

【対象と方法】外来通院中の本態性高血圧69例（ 62 ± 11 歳）を対象として、外来座位並びに臥位血圧測定を行い、その後別室にてオムロン HEM907 の自動測定モードを用いて、3分、6分、9分後の座位血圧を測定した。また、家庭にて朝起床後と就寝前の血圧を測定し、その平均値を家庭血圧とした。

【成績】外来座位随時血圧は $154 \pm 19 / 89 \pm 12$ mmHg、臥位血圧は $148 \pm 19 / 87 \pm 11$ mmHg であり、臥位血圧は低値であった。オムロン HEM907 を用いて測定した血圧は3、6、9分後にそれぞれ $138 \pm 15 / 84 \pm 11$ 、 $134 \pm 14 / 82 \pm 11$ 、 $133 \pm 14 / 82 \pm 11$ mmHg と外来座位血圧に比べ有意に低値であり（ $p < 0.01$ ）、時間経過とともに低下傾向を示した。収縮期血圧について座位血圧と9分後の血圧値の差を比べると、 10 mmHg 以下は14例、 $10 \sim 20$ mmHg は24例、 20 mmHg 以上は31例にみられた（ Δ SBP: 21 ± 14 mmHg）。また家庭血圧値は $133 \pm 12 / 78 \pm$

10 mmHg と外来座位血圧に比べ有意に低値であり（ $p < 0.01$ ）、別室での9分後の自動血圧計による測定値に近い値を示した。

【結論】外来座位随時血圧値は外来臥位血圧値や自動血圧計（オムロン HEM907）による3、6、9分後の血圧値及び家庭血圧値に比べいずれも高値であった。一方外来での自動血圧計による9分間の安静後の血圧値は家庭血圧値にきわめて近い値を示したことより、新しく開発された自動血圧計（オムロン HEM907）は、外来での血圧管理に有用であることが示唆された。

家庭血圧による血圧日間変動と予後の関連

Prognostic significance of day-by-day variability obtained by home blood pressure measurements: The Ohasama Study

東北大学臨床薬学¹、東北大学公衆衛生学²、東北大学環境保健医学³、岩手県立大迫病院⁴、岩手県立宮古病院⁵

○菊谷昌浩¹、寶澤 篤²、大久保孝義²、辻 一郎²、松原光伸¹、荒木 勉¹、貴田岡博史⁴、永井謙一⁵、佐藤 洋³、久道 茂²、今井 潤¹

目的：家庭血圧による血圧日間変動と予後との関連についての報告は皆無である。しかし、家庭血圧は高血圧診療で広範に普及しており、家庭血圧による血圧日間変動の予後予測能についての研究は早急に必要とされている。岩手県大迫町の一般地域住民コホートを対象に家庭血圧測定による血圧長期変動の心血管死亡予後予測能について検討した。

対象と方法：大迫町の40歳以上の一般地域住民のうち、家庭血圧測定に同意し、7回以上測定した1775人（60.7歳、男性712人、女性1063人）を対象者とした。家庭血圧は連日一回ずつ、起床後一時間以内、2分間安静後、座位、排尿後、服薬前に4週間測定した（実際の測定日数22.8日間であった）。被検者の血圧日間変動の指標として連日の家庭血圧の標準偏差（SD）を採用した。

結果：血圧日間変動の増大とともに心血管死亡の粗死亡率は増大していった。血圧日間変動の小さい部分も粗死亡率を増大させる傾向があり、全体としてJ型ないしU型関係を示唆していた。年齢、性別、降圧剤服用、喫煙、肥満、糖尿病、高脂血症、脳心血管疾患の既往歴および血圧レベル、心拍数を補正したCox比例ハザードモデルでは血圧長期変動の増大した部分での心血管死亡の相対危険度は高くはなくなり、むしろ血圧長期変動の減少している部分で相対危険度は増大していた。粗死亡率の分析で示唆されていたJ型ないしU型関係はより明瞭となった。血圧日間変動を連続変数としてCox比例ハザードモデルで分析すると、収縮期血圧日間変動と心血管死亡相対危険度との関係は有意に二次式モデルに適合しており、J型ないしU型関係であることが確認された。（血圧日間変動の項の回帰係数-0.28, $p=0.0043$ 、血圧日間変動二乗の項の回帰係数0.011, $p=0.001$ ）この、二次式モデルでは、心血管死亡の相対危険度は、血圧日間変動が11mmHg付近を最低点として、そこから離れるに従い増大していった。しかし、血圧日間変動の取り得る範囲内（被検者全体の血圧日間変動の平均 ± 2 SD；約2から約16mmHg）では心血管死亡の相対危険度の上昇は有意ではなかった。

結論：血圧長期変動と心血管死亡の間に危険因子と独立したU型関係を認めた。血圧日間変動の減少と不良な予後との関連の機序として、併存疾患による活動性の低下が原因である可能性は否定できない。しかし、生理的な血圧変動を抑制し予後を悪化させるような、なんらかの病態の可能性が示唆される。

Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure 研究 (HOMED-BP Study) の概要

HOMED-BP 研究グループ

(代表) 東北大学大学院医学・薬学研究科臨床薬学

○今井 潤

【目的】本邦における降圧薬治療の **evidence** を形作るために、インターネットを用いた全国的な多施設、前向き、ランダム化、オープン、結果遮蔽試験(**PROBE**)が計画された。

本研究は **PROBE** 試験における血圧情報を電子血圧計により記録し、ホストコンピューターに転送することで、情報の客観化をはかることが大きな特徴である。本研究の目的は、**ACE**-阻害薬、**Ca**-拮抗薬による **primary endpoint** の差、降圧目標レベルによる **primary endpoint** の差を検定することにある。

【方法】本研究は東北大学医学部の倫理委員会において、日常の高血圧診療と全く同等なものであることが承認されている。従って本研究への参加施設は、独自に倫理委員会への申請は必要としない。

本研究への参加対象は、未治療あるいはある期間休薬をしていたもので、本研究の目的のために降圧薬が中止されることはない。対象には初診時（あるいはそれに相当する時）夜間血圧測定可能な **IC** メモリー付き家庭用血圧計が一台ずつ貸与される(**Omron HEM 747 IC-N**)。更に各診療所に、診療所血圧測定装置(**Omron HEM 907 IT**)が供与される。本装置は、自動的に3回の血圧を測定し、それを **on-line** でホストコンピューターに転送し得る装置である。未治療観察期2-4週の測定の後、対象は装置と共に外来に受診し、医療機関のインターネット端末に接続され、ワンタッチでその情報は東北大学のホストコンピューターに転送され、血圧登録基準に合致するか否かが判断される（なお、端末コンピューターへの **HOMED-BP** 研究のプログラムは、ホストコンピューターよりその時点で **download** されるので、担当医師は特に **download** の手間は不必要である）。登録基準に血圧が合致すると、ホストコンピューターは、基本データ入力を求め、最低限の操作で基本入力操作が終了すると、ホストコンピューターは、登録の可否を判定し、もし可なら、薬剤のランダム化、降圧目標レベルのランダム化を行い、端末に指示を発する。本研究で最も大事な点は、ホストコンピューターの指示に従うか、従わないかの判断を主治医に求めることで、本研究が全く通常の高血圧診療と同じであることが保障される。主治医が同意すれば、そこで初めて対象に対し、同意書への記入が求められる。

ランダム化される第一選択薬は、**Ca**-拮抗薬あるいは**ACE**-阻害薬である。なお、基本入力において各薬物への禁忌症、合併症は除外される。以降、降圧目標に達するまで、薬物の増量、追加がなされその間に過降圧を認めた際には、それぞれステップは戻される。

本研究における諸検査は日常高血圧診療において許容される範囲で施行され、その成績は **on-line**, **off-line**, **fax** のいずれかでホストに転送され入力される。

本研究は**Ca**-拮抗薬群3000人、**ACE**-阻害薬群3000人の2群で平均6.7年追跡されることで、**primary endpoint** の差あるいは同等性が保証されると統計的に推測されている。

この間、**surrogate endpoint** として、左室肥大の退縮、微量アルブミンの減少等が検討される。

【結語】本研究は、**IT** を用いた大規模臨床試験であり、**IC** メモリーに記録された家庭血圧を用いるこ

とから、血圧測定に関するバイアスが除去され、従来の **PROBE** より厳密な試験が行われる。また家庭血圧測定を導入することで、服薬、受診コンプライアンスの改善が期待され、本研究の精度が向上するものと考えられる。本研究の成否は、患者の追跡の可否にある。従って、長期予後追跡の可能な **GP** が本研究の主体となる。**GP** による本邦初の **evidence** が構築されることが期待される。なお本研究は循環器病研究振興財団の事業として行われる予定である。

SNPs を用いた高血圧研究の展望

Molecular genetics of Hypertension

岩井 直温

国立循環器病センター・研究所

吹田市民 4000 人を対象として、高血圧の素因遺伝子を調べた。対象遺伝子は、アミロライド感受性ナトリウムチャンネル・ガンマサブユニット (SCNN1G) 及びアルファサブユニット (SCNN1A)、更に SA 遺伝子である。SCNN1G は、リドル症候群の原因遺伝子のひとつであり、SCNN1A は、pseudohypoaldosteronism type I の素因遺伝子のひとつであり、SA 遺伝子は、近位尿細管に発現する機能不明の遺伝子であるが、ラットの高血圧素因遺伝子であると強く示唆されているものである。これらの遺伝子のプロモーター、エクソン領域の遺伝的変異を網羅し、なるべく連鎖の少ない 3-4 の遺伝的変異を選び、遺伝型と血圧の関連を調べた。

SCNN1G のプロモーター領域に見いだされた変異は、ホモの頻度が 0.7% と極めて低いが、*in vitro* に於いて、promoter 活性の低下を示し、収縮期血圧で、-11mmHg の違いが認められ、低血圧の素因遺伝子である事が確認された。

SCNN1A のプロモーター領域に見いだされた変異は、ホモが 12% 存在し、高血圧の頻度が有意に低く、SCNN1A 遺伝子が血圧に影響を与える遺伝子である事が確認された。

SA 遺伝子に関しては、血圧との関連も弱いながら認められたが、偶然にも、高尿酸血症と強い相関の認められる事が判明した。SA 遺伝子は、xenobiotic metabolizing medium chain fatty acid:CoA ligase と 70% のホモロジーがあり、脂肪酸代謝に関与すると推定される。近位尿細管は、ATP 源を脂肪酸に依存する割合の高いことが知られており、SA 遺伝子は脂肪酸代謝を介して間接的に尿酸排泄に影響をおよぼしていると推定された。

これらの経験を踏まえて、ひとつの遺伝的変異の連鎖の範囲はそれほど広くはなく、又、極めて近傍でも連鎖の認められない変異が存在するため、極めて密に遺伝的変異を探し、関連研究を行う必要のあることが結論された。

Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring

Jan A. Staessen, University of Leuven, Belgium

Objective To reach a consensus on the clinical use of ambulatory blood pressure (BP) monitoring.

Methods A task force on the clinical use of ambulatory BP monitoring wrote this overview in preparation of the 7th International Consensus Conference (September 23–25, 1999, Leuven, Belgium). This review was amended to account for opinions aired at the conference and to reflect the common ground reached in the discussions.

Points of consensus The Riva-Rocci/Korotkoff technique, although prone to error, is easy and cheap to perform and remains worldwide the standard procedure for measuring BP. Ambulatory BP monitoring should only be performed with properly validated devices as an accessory to conventional BP measurement. Ambulatory BP recording requires considerable investment in equipment and training and cannot be recommended for screening purposes. Ambulatory BP monitoring is most useful in identifying patients with white-coat hypertension (WCH, isolated clinic hypertension), arbitrarily defined as a clinic BP of more than 140 mm Hg systolic or 90 mm Hg diastolic in the presence of a daytime ambulatory BP below 135 mm Hg systolic and 85 mm Hg diastolic. Some experts consider a daytime BP below 130 mm Hg systolic and 80 mm Hg diastolic as optimal. Whether or not WCH predisposes to sustained hypertension remains debated. However, outcome is better correlated with the ambulatory BP than with the conventional BP. In patients with WCH, antihypertensive drugs lower the clinic BP, but not the ambulatory BP, and do also not improve prognosis. Nevertheless, WCH should not be left unattended. If no previous cardiovascular complications are present, treatment could be limited to follow-up and hygienic measures, which should also account for risk factors other than hypertension. Ambulatory BP monitoring is not only superior to conventional BP measurement in selecting patients for antihypertensive drug treatment, but also in assessing the effects of both non-pharmacological and pharmacological therapy. The on-treatment ambulatory BP should be reduced to below the thresholds applied for diagnosing sustained hypertension. Ambulatory BP monitoring makes the diagnosis and treatment of nocturnal hypertension possible and is especially indicated in patients with borderline hypertension, the elderly, pregnant women, patients with treatment-resistant hypertension and also in patients with symptoms suggestive of hypotension. In centers with sufficient financial resources, BP monitoring could become part of the routine work-up of patients with clinic hypertension. In patients with WCH, it should be repeated at annual or bi-annual intervals. BP variation through the whole day can only be monitored by ambulatory BP monitoring, but several advantages of the latter technique can also be accomplished by BP self-measurement, a less expensive method, probably better suited for primary practice and for use in developing countries.

Conclusions Ambulatory BP monitoring or equivalent methods to trace the white-coat effect should become part of the routine diagnostic and therapeutic procedures in treated and untreated patients with an elevated clinic BP. Ideally, long-term outcome trials should better establish the advantage of further integrating ambulatory BP monitoring as an accessory to conventional sphygmomanometry in the routine care of hypertensive patients and should provide more definite information on the long-term cost-effectiveness. Because such trials are unlikely to be funded by the pharmaceutical industry, governments and health insurance companies should take up responsibility in this regard.