

大動脈圧の脈波伝播速度による新しい計測法

A New Calculation of Aortic Pulse Pressure by the Two Pulse Wave Velocities

○向平 淳

内科小児科 むかひら医院

【目的】 大動脈(中心動脈)圧の非侵襲的計測への関心が高い。大動脈の収縮期圧Aortic SBPは橈骨動脈脈波Augmentation IndexのrSBP2から換算するが、拡張期圧Aortic DBPは橈骨動脈拡張期圧r-DBPを代用している。Hstand & Anlikerの実験¹⁾は上流と下流2方向のPWVから非線形性の強い大動脈脈波を作成した。この実験式にあらかじめ計測した2方向のPWVを代入して逆に大動脈の脈圧Aortic PPを算出した。Aortic PPが求まるとAortic DBPが得られる。

Hstand & Anlikerの実験式 血流速度が0、血圧がPのときの圧力波(脈波)の伝播速度をCo(P)とする。断面平均血流速度がU、血圧がPのとき、Uと同じ方向(下流)に伝わる圧力波の伝播速度をC^d(P)、Uと逆方向(上流)に伝わる圧力波の伝播速度をC^u(P)とすると、

$$C^d(P) = C_0(P) + U \quad (1) \quad C^u(P) = C_0(P) - U \quad (2)$$

(1),(2)式をC₀(P),Uについて解けば

$$C_0(P) = [C^d(P) + C^u(P)] / 2 \quad (3) \quad U = [C^d(P) - C^u(P)] / 2 \quad (4)$$

ベルヌーイ式でAortic PP(mmHg)算定 脈波の簡単な理論²⁾より、管軸方向の圧力差をΔP、流体速度をU、圧力波の伝播速度(PWV)をCとすると ΔP = ρUC (5) である。(3)(4)を(5)式に代入すれば、ΔP = ρU・C₀(P) (6) はAortic PPとなる。ρ = 1.06 × 10³ Kg/m³、圧の単位をmmHgとするにはベルヌーイ式³⁾のΔP = 4U²より (6)式はΔP = 4U・C₀(P)[mmHg] (7) で心周期各時点でのAortic PP(mmHg)を得る。

(7)式は上流波C^d(P)に(心臓～頸動脈)のhcPWVを、下流波C^u(P)に(心臓～右上腕動脈)のhbPWVを代入して、Aortic PP(mmHg) = hbPWV² - hcPWV² (8) を得た。この大動脈長さLaは2方向のPWVの差=(h~b)-(h~c)cmで大動脈弁口～総頸動脈分岐部までの上行大動脈管を含む長さである。

【対象と方法】 患者55人(男29女26人、66.4 ± 12.9歳)はformとcarotid tonometerから上流波hcPWV、下流波hbPWV、大動脈弁～総頸動脈口の長さLaを採取した。患者の心血管リスクを分ける動脈硬化ステージは欧州高血圧管理2007年ガイドESH/ESC GLの5群に分類した。Aortic DBP = carotid Mean Arterial Pressure(MAP) - [Aortic PP / 2]と、Aortic SBP = Aortic DBP + Aortic PPを算出した。

【結果】 患者55人の血圧平均b-SBP=140 ± 20、b-DBP=82 ± 11mmHgにおいてb-PP=57.8 ± 13.8、hbPWV=6.6 ± 1.1とc-PP=66.3 ± 18.9、hcPWV=9.5 ± 2.0から、Aortic PP=49.0 ± 27.9mmHg、La=13 ± 0.3cmを得た。55人平均bPP=57.8 > Aortic PP=49.0mmHgでb-DBP=82 > Aortic DBP=68mmHgであった。しかしESH/ESC GL 5群(Normal 5, Low 19, Moderate 10, High 14, Very high 7人)と各動脈管

脈圧との関係で、Aortic PPはVery high群が下位群より有意に大きく(p < 0.05)、Aortic PP=89.5 > b-PP=63.7 mmHg (p < 0.02)であった。大動脈内カテーテル直接計測による証明が待たれる。

【結論】 2方向のPWVから大動脈の血圧を新しく算出した。b-PP > Aortic PPだが、欧州ガイドVery high群では逆転した。本法算出のAortic DBPはb-DBPを代用しなかった。

高血圧患者における24時間自由行動下血圧の再現性の検討

Reproducibility of Ambulatory Blood Pressure in Treated and Untreated Hypertensive Patients

江口 和男¹、星出 聡¹、星出 陽子¹、石川 鎮清²、島田 和幸¹、菊尾 七臣¹

1 自治医科大学医学部 内科学部門 循環器内科学講座、2 同 地域医療学部門

【目的】我々は高血圧患者において自由行動下血圧測定(ABPM)を行い、自由行動下血圧(ABP)、血圧変動性の再現性を検証した。

【対象と方法】我々は、42名の高血圧患者において、ABPMを未治療の状態2回、降圧薬投与下で2回の合計4回施行した。早朝血圧は起床後2時間の平均血圧、早朝血圧サージ(MS)は1)早朝血圧と夜間最低血圧の差(sleep-trough surge)、2)早朝血圧と起床前2時間血圧の差(preawake surge)、3)早朝血圧と就寝直後2時間血圧の差(M-after-bed surge)、4)早朝血圧と就寝前2時間血圧の差(M-E surge)の4通りに定義した。血圧変動性の指標にはABPの標準偏差(SD)、weighted SD (wSD)、およびaverage real variability (ARV)を用いた。血圧指標の再現性には再現性係数repeatability coefficient (RC)および、最大の変動性に対するRCの割合(%MV-低いほど再現性良好)を用いた。

【結果】ABPMの血圧レベル(昼間血圧、夜間血圧、24時間血圧)の%MVは治療前29-42%、治療後35-44%とほぼ同等であった。早朝血圧のそれは治療前43-60%、治療後51-71%であった。SD、wSDの%MVは治療前後とも42-84%であったが、ARVの%MVは10-33%と再現性が良好であった。4つの定義によるMSの再現性では、行動記録ベースのMSの定義の場合、治療前78-104%、治療後66-121%、アクチグラフ定義によるMSの定義の場合、治療前81-94%、治療後56-79%と後者において再現性が改善していた。アクチグラフ定義の場合、preawake surgeの再現性がやや悪かった(治療前86%、治療後79%)が、残りの3つのMSではあまり差がなかった(治療前78-94%、治療後56-69%)。

【結論】自由行動下血圧レベルの再現性は良好で、血圧変動性の再現性もARVでは極めて良好、SD(wSD)も比較的良好であった。MSの再現性は行動記録ベースではあまりよくないが、身体活動を考慮すると比較的良好であった。このことから、ABPMでは血圧レベルのみならず、血圧変動性指標も臨床的に使用可能であると思われた。

地域在住高齢者における食事性血圧低下と無症候性ラクナ梗塞ならびに軽度認知機能障害

Postprandial Hypotension and Asymptomatic Cerebrovascular Diseases and Mild Cognitive Impairment: The J-SHIPP Study

○田原 康玄^{1,3}、伊賀瀬 道也²、山本 美由紀²、越智 南美子²、城戸 知子²、上谷 英里²、田口 敬子²、三木 哲郎^{2,3}、小原 克彦^{2,3}

1 愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学、2 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学、3 愛媛大学プロテオ医学研究センター加齢制御ゲノミクス部門

【目的】 高齢者における血圧調節異常が無症候性脳血管障害と相関することが報告されている。我々は、これまでに高血圧患者において食事性低血圧がラクナ梗塞と相関することを報告した。本研究では、一般地域住民を対象に食事による血圧変化と無症候性脳血管障害、ならびに軽度認知機能障害(MCI)との関連を検討した。

【方法】 愛媛大学病院で抗加齢ドックを受診した657例(68±8歳)を対象とした。ラクナ梗塞は3テスラのMRI画像から定法に則って評価した。食事性血圧変化は、昼食(600kcalの標準食)の直前と食後1時間に座位にて測定した上腕血圧値から求めた。MCIは日本人を対象とした検討で交差妥当性が確認されているMCI screenを用いて評価した。

【結果】 食事によりSBPは有意に低下した(-2.7±11.3mmHg, p<0.001)。食事性SBP変化は安静時血圧が高値であるほど大きく(r=-0.324, p<0.001)、年齢(r=-0.101, p=0.010)、BMI(r=0.153, p<0.001)、HOMA指数(r=0.106, p=0.006)とも有意な単相関を示した。無症候性脳血管障害との関連では、ラクナ梗塞を有する76例でSBPの低下が有意に大きく(-2.3±11.2、-6.4±11.8mmHg, p=0.008)、この相関はラクナ梗塞の数とも正相関した(なし:-2.3±11.2、1個:-4.8±11.6、2個以上:-8.9±11.9mmHg, p=0.013)。ラクナ梗塞群は有意に高齢であり(70±6、67±8歳、p<0.001)、安静時血圧が高く(136±19、127±18mmHg, p<0.001)、脈波伝播速度も高値であった(1795±334、1607±321cm/秒、p<0.001)。また、ラクナ群では側脳室白質病変(グレードII以上)(26.3、5.2%、p<0.001)および微小出血(25.0、3.7%、p<0.001)も高頻度に観察されたが、これら共変量の調整後も、食事性血圧低下(p=0.001)は微小出血、側脳室白質病変とともにラクナ梗塞の有意なリスク因子であった。MCIを評価した435例のうち、SBPが10mmHg(4分位)以上低下したケースを食事性血圧低下群(PH群、n=116)とすると、PH群ではMCIが高頻度であった(35.3、23.2%、p=0.011)。年齢、性別、食前血圧、ApoE4遺伝子多型などの交絡因子の調整後も、PHはMCIの独立したリスク因子として抽出された(オッズ比2.45(95%信頼区間1.40-4.29)、p=0.002)。

【結論】 高齢者において、食事による過度の血圧低下はラクナ梗塞ならびにMCIの独立したリスク因子となる可能性が示された。

血圧正常域未投薬者における運動負荷時の血圧過剰昇圧反応が10年後の血圧値に及ぼす影響

Effects of Exaggerated Blood Pressers Response during Exercise on BP 10 years later in High Normal Hypertensive Subjects

○伊藤 克之^{1,3}、有田 幹雄¹、内川 友紀子¹、宮井 信行²、岩根 幹能³、麦谷 耕一³、茂原 治³

1 和歌山県立医科大学大学院保健看護学研究科、2 大阪教育大学、3 (財)和歌山健康センター

【目的】 運動負荷時の血圧は、運動負荷によって一過性に交感神経系等が賦活化された結果による擬似的な高血圧状態と考えられる。よって、運動負荷時の血圧昇圧反応は、将来の高血圧発症リスクと推測されるが、未だ一定の見解が見られていない。そこで、本研究は正常域未投薬者を対象に運動負荷時の血圧昇圧反応の差が将来の血圧に及ぼす影響と高血圧の予測因子となるのかを検討した。

【方法】 対象は、1996年～1998年の間に同一の運動負荷試験を実施し、安静時血圧が正常域(140mmHg未満/90mmHg未満)且つ、未投薬者1534名を2008年まで追跡した733名(平均年齢41±9歳)とした。調査開始時にBMI、安静時血圧(SBP/DBP)、血液データ(HDLコレステロール、中性脂肪、随時血糖)、運動負荷中の心拍数・血圧(SBP/DBP)、推定最大酸素摂取量の測定を行なった。運動負荷試験は、自転車エルゴメーターを用い、予測最大酸素摂取量から推定される3段階の漸増負荷試験法で12分間の運動負荷を行なった。追跡調査は、運動負荷試験から得られた負荷中の最大収縮期血圧を200mmHg以上(高値群:203例)、180-199mmHg(中程度群:263例)、180mmHg未満(低値群:267例)に分類し10年間血圧の推移を毎年調査した。

【結果】 追跡開始時の血圧は、低値群(120±11/72±8mmHg)、中程度群(125±9/74±9mmHg)、高値群(128±8/76±8mmHg)に対し、2008年時の血圧は低値群(128±13/82±8mmHg)、中程度群(135±14/85±9mmHg)、高値群(141±15/88±9mmHg)と増加し各群とも有意(p<0.001)に増加した。10年間の増加を比較すると低値群(8±14/10±9mmHg)に比べ高値群(13±15/12±10mmHg)が有意に増加した(p<0.001)。各群の高血圧域移行割合は低値群(16%)、中程度群(30%)、高値群(36%)であった。10年後の安静時収縮期血圧を目的変数として追跡開始時の影響因子との関係を見ると安静時SBP、安静時DBP、運動負荷最大SBP、運動負荷最大DBP、推定最大酸素摂取量、中性脂肪、随時血糖、BMI、年齢に有意な相関関係を認めた。

【結論】 血圧正常域未治療者を運動負荷による血圧昇圧反応の違いで10年間追跡調査を行なった結果、昇圧反応の高値群は低値群に比べSBPの増加が大きく高血圧移行割合も高かった。以上より、運動負荷時の血圧過剰昇圧反応は将来の高血圧予測因子であることが確認された。さらに、正常血圧域者であっても、運動負荷時の血圧昇圧反応を加味することでより早期の予防対策が可能となることが考えられた。

高血圧を伴う末期腎疾患患者において家庭血圧の変動は冬季に増加する

Seasonal Variations of Changes in Blood Pressure among Hypertensive Patients with End-stage Renal Diseases

○竹中 恒夫、小島 恵理子、星 均、加藤 信孝、高根 博史、鈴木 洋通

埼玉医科大学 腎臓内科

【目的】 血圧に加え慢性腎臓病が心血管病の危険因子であることは周知である。慢性腎臓病患者では高血圧を伴うことが多く、特に冬季に血圧が上昇することが知られているが、血圧の変動についてはあまり検討されていない。

【方法】 家庭血圧を用いて血圧変動の季節間での差異について検討した。対象は維持血液透析患者30名として、治療等の偏りを少なくするため埼玉医科大学及び周辺の関連2施設に参加を仰いだ。降圧薬とドライウエイトについては主治医の判断で適時調節を行って頂いた。2008年4-5月(春季)、7-8月(夏季)、10-11月(秋季)、2009年1-2月(冬季)の4期間のうち、各々の期間で1週間の家庭血圧測定を行った。

【結果】 平均年齢は68歳、平均透析歴は12年、男性は16名、糖尿病腎症が12名含まれていた。1週間の平均血圧では、早朝及び就寝前収縮期血圧では季節間で有意差を認め ($p < 0.0001$)、冬季が最も高値であった (162 ± 18 mmHg(早朝), 135 ± 22 mmHg(就寝前))。早朝拡張期血圧には季節変動を認め ($p < 0.01$)、秋季に高値であったが (78 ± 8 mmHg)、就寝前拡張期血圧には季節間で有意差を認めなかった。また、四季を通じて早朝血圧は収縮期、拡張期ともに就寝前血圧に比べて高く ($p < 0.0001$)、日内変動を認めた。収縮期、拡張期血圧共に日内変動幅は冬季で大きく(収縮期血圧変動 28 ± 21 mmHg, $p < 0.0001$, 拡張期血圧変動 10 ± 9 mmHg, $p < 0.0001$)、夏季が最も小さかった (16 ± 12 mmHg, 6 ± 5 mmHg)。春季 (19 ± 12 mmHg, 7 ± 6 mmHg) と秋季 (20 ± 13 mmHg, 9 ± 8 mmHg) の日内変動は2者の中間であった。脈圧も同様の傾向を示し、早朝及び就寝前脈圧では季節間で有意差を認め ($p < 0.0001$)、冬季が最も高値であった (85 ± 12 mmHg(早朝), 66 ± 18 mmHg(就寝前))。また、四季を通じて早朝脈圧は就寝前脈圧に比べて高く ($p < 0.0001$)、日内変動を認めた。脈圧の日内変動幅は冬季 (19 ± 19 mmHg, $p < 0.01$) が他の3季節 (9 ± 12 mmHg(夏), 11 ± 14 mmHg(春), 10 ± 13 mmHg(秋)) に比べて大きかった。

【結論】 これらの結果は、寒冷期や日照時間が短い時期、冬季には他の季節に比べて、平均の血圧が高いだけでなく血圧変動も大きく、心血管病事故の一因となりうると思われた。

降圧治療中の高血圧患者における外来および家庭血圧の降圧目標到達率： JSH2009 ガイドライン基準による評価

Achievement Rates of Target Clinic and Home Blood Pressure Levels in Treated Hypertensive Patients: Assessment According to the JSH2009 Guideline

○堀尾 武史¹、岩嶋 義雄¹、吉原 史樹¹、中村 敏子¹、徳留 健²、神出 計³、河野 雄平¹

1 国立循環器病センター高血圧腎臓内科、2 国立循環器病センター研究所、3 大阪大学老年・腎臓内科

【目的】 2009年1月に改訂された高血圧治療ガイドライン(JSH2009)では、暫定的ながら家庭血圧に関する年齢別、各種疾患合併例別の降圧目標値が新たに設定された。本研究では、高血圧専門施設におけるガイドライン改訂前の時点での外来および家庭血圧のコントロール状況を新ガイドライン基準に照らし合わせて評価し、とくに家庭血圧の目標降圧レベルがどの程度達成されているか検討した。

【対象と方法】 当院高血圧腎臓内科外来にて降圧治療中の高血圧患者979例(男性494例、女性485例、平均年齢67±12歳)を対象とした。対象患者の内訳は、高齢者615例、若中年者364例、糖尿病合併239例、慢性腎臓病(CKD)合併359例であった。外来血圧は2007年1月～12月の全外来受診時血圧の平均値とし、家庭血圧は同期間における外来受診前3日間の全ての平均値とした。高齢者、若中年者および糖尿病・CKD合併例における降圧目標値は、外来血圧140/90、130/85および130/80mmHg未満、家庭早朝血圧135/85、125/80および125/75mmHg未満とした。また、各対象群において外来および家庭血圧のそれぞれ異なった基準値をもとに、コントロール良好、白衣高血圧、仮面高血圧およびコントロール不良の4群に分類した。

【結果】 全対象者の外来血圧、家庭早朝血圧(n=660)および家庭就寝前血圧(n=556)の平均値は136/78、134/79および130/75mmHgであり、全体としてのコントロール状況は比較的良好と考えられた。しかしながら、年齢、合併症別にみた場合、外来血圧の降圧目標到達率は高齢者では63%であったが、若中年者では28%にとどまり、糖尿病およびCKD患者でも25%および20%と低率であった。さらに家庭血圧の降圧目標到達率は、高齢者での48%に対し、若中年者では11%、糖尿病およびCKD患者でも8%および7%と極めて低い到達率であった。外来および家庭血圧の両基準値により評価したコントロール良好、白衣高血圧、仮面高血圧、コントロール不良者の割合は、高齢者で35%、13%、26%、26%、若中年者で5%、5%、20%、70%、糖尿病患者で4%、4%、24%、68%、CKD患者で2%、5%、19%、74%となり、若中年者ならびに糖尿病およびCKD合併例では、真のコントロール良好患者の割合は5%以下であった。

【結論】 降圧治療中の外来高血圧患者において、JSH2009ガイドライン基準にもとづいて外来および家庭血圧を評価した場合、若中年者、糖尿病患者およびCKD患者でのとくに家庭血圧の降圧目標到達率が極めて低いことが明らかとなった。

降圧治療中高血圧外来患者における仮面高血圧の実態： 服薬降圧薬との関係についての検討

Antihypertensive Medication and the Prevalence of Masked Hypertension in Hypertensive Outpatients

○大田 祐子、土橋 卓也、尾中 宇蘭、宮田 恵里

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】 診察室血圧は良好でも家庭血圧が管理不十分な仮面高血圧は、臓器障害と心血管病イベントのリスクが正常血圧に比し有意に高いことが報告されており、家庭血圧を含めた血圧管理の重要性が強調されている。本研究では降圧治療中の高血圧患者における仮面高血圧の実態と服薬との関係について検討を行った。

【対象と方法】 対象は九州医療センターに通院中で家庭血圧を測定し、記録を持参した降圧薬服用中の高血圧患者333名(男性137名、女性196名、平均年齢 67 ± 12 歳)。連続2機会の受診時の座位血圧平均値、背景因子、降圧薬を調査した。また受診前3日間の朝の家庭血圧平均値を用いて家庭血圧の管理状況も調査した。

【結果】 随時、家庭血圧ともに基準値以下の管理良好群は37.3%であったのに対し、両者ともに基準値以上の管理不良群が17.1%、仮面高血圧群は33.3%、白衣高血圧群は12.3%であった。仮面高血圧群は管理良好群と比較して、使用降圧薬数が有意に多かった(2.3 ± 1.2 vs. 1.9 ± 0.9 , $p < 0.05$)。仮面高血圧は降圧薬1剤服用者(N=114)の29.8%、2剤服用者(N=122)の30.3%、3剤服用者(N=97)の41.2%に認めた。また夜の服薬を含む3剤以上の降圧薬服用者93名のうち38.7%が仮面高血圧であった。降圧薬の種類に関してはどの群においてもCa拮抗薬とARBを中心に使用していたが、 α 遮断薬の使用頻度は、仮面高血圧群(33.3%)、管理不良群(31.6%)で、管理良好群(14.5%)に比し有意に高かった($p < 0.01$)。特に α 遮断薬の夜服用頻度は、仮面高血圧群(39.8%)で、管理良好群(27.7%)に比し高かった。また仮面高血圧群では、利尿薬の使用頻度も高い傾向を認めた。

【結論】 降圧治療中の患者における仮面高血圧の頻度は高く、特に夜の服薬を含む3剤以上の降圧薬服用者の約4割に仮面高血圧を認めたことより、利尿薬の使用を含む、さらなる併用療法の強化が必要と思われる。

降圧治療中の高血圧患者におけるクレアチニン・クリアランスと血圧日間変動との関連: J-HOME-Morning 研究

Association between Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Creatinine Clearance in Patients with Antihypertensive Treatment: J-HOME-Morning Study

○石倉 一樹¹、小原 拓²、芝宮 拓、新木 貴大¹、吉田 愛琴、原 梓、浅山 敬³、目時 弘仁^{1,4}、井上 隆輔、菊谷 昌浩¹、大久保 孝義^{1,3}、今井 潤、J-HOME-Morning研究グループ

1 東北大学大学院臨床薬学講座、2 東北大学病院薬剤部、3 東北大学大学院医薬開発構想寄附講座、4 東北大学大学院遺伝子病学、5 東北大学病院メディカルITセンター

【目的】 本邦における慢性腎臓病(CKD)患者を対象とした先行研究において、早朝家庭血圧は、外来血圧よりも強く腎機能低下と関連していることが報告されている。腎機能低下は、腎体液調節系による動脈圧調節の異常を介して、血圧日間変動を増大させる可能性が示唆されている。また、血圧日間変動は家庭血圧値・心拍日間変動と独立した予後予測因子であることが大迫研究より報告されている。しかしながら、血圧日間変動や心拍日間変動と腎機能の関連を検討した報告は限られている。本研究の目的は、本邦の降圧治療中本態性高血圧患者において、血圧日間変動・心拍日間変動とクレアチニン・クリアランスとの関連を検討することである。

【方法】 本研究の対象者は、日本全国の主治医の下で家庭血圧測定を行っている外来降圧治療中本態性高血圧患者のうち、早朝の家庭血圧を10日間以上測定した1099名である。患者の身長、体重、外来血圧値、既往歴や合併症などの基本情報は、医師の自記式アンケートにより収集した。血圧日間変動、心拍日間変動の指標として家庭血圧値、家庭心拍より算出した標準偏差(SD)を用いた。また、本研究におけるクレアチニン・クリアランス(CCr; mL/min/1.73m²)は体表面積補正Cockcroft-Gault式を用いて算出し、CCr 60mL/min/1.73m²未満を腎機能低下と定義した。家庭血圧は日本高血圧学会のガイドラインに従い朝晩それぞれ14日間測定した平均値を用い、外来血圧は2回の来院でそれぞれ2回測定した計4回の平均値を用いた。

【結果】 対象者1099名(平均年齢67.2±10.7歳、男性47.0%)のうち、CCr 60mL/min/1.73m²未満の対象者は526名であった。単変量解析の結果、2群間で外来収縮期血圧に差は認められなかったが(腎機能低下群 vs. 腎機能正常群; 138.1±14.8 vs. 137.5±14.0 mmHg, P=0.48)、腎機能正常群に比べて腎機能低下群において、早朝家庭収縮期血圧(135.3±12.9 vs. 133.4±12.1 mmHg, P=0.01)、早朝家庭収縮期血圧のSD(8.0±3.2 vs. 7.5±2.9 mmHg, P=0.006)が有意に高値であった。また、早朝家庭心拍のSDについては2群間に差は認められなかった(4.2±2.0 vs. 4.5±2.1 bpm, P=0.10)。一方、単変量解析で有意差が認められたその他の項目を補正項目とする多変量ロジスティック回帰分析の結果、早朝家庭収縮期血圧のSD(オッズ比; 1.06, 95%信頼区間; 1.01-1.10, P=0.02)は、早朝家庭収縮期血圧(オッズ比; 1.01, 95%信頼区間; 0.99-1.02, P=0.39)に独立して、腎機能低下と関連していた。

【結論】 本邦の降圧治療中高血圧患者において、早朝家庭収縮期血圧のSDは早朝家庭収縮期血圧よりも腎機能低下とより密接に関連し、腎機能低下の指標として有用である可能性が示唆された。

家庭ダブルプロダクトと頸動脈病変-大迫研究

Association between Home Double-product and Carotid Atherosclerosis :
From the Ohasama Study

○村壽 浩¹、原 梓²、大久保 孝義^{1,2}、井上 隆輔³、目時 弘仁^{2,4}、菊谷 昌浩²、橋本 貴尚²、
中下 愛実¹、寺田 志保²、佐藤 倫広²、中村 香織²、中野 元²、川村 卓也²、菅野 厚博²、
浅山 敬¹、廣瀬 卓男¹、小原 拓^{2,6}、戸恒 和人²、佐藤 洋³、星 晴久⁷、今井 潤²

1 東北大学大学院医薬開発構想、2 同 臨床薬学、3 同 環境保健医学、4 同 遺伝子病学、
5 東北大学病院メディカルITセンター、6 同 薬剤部、7 大迫地域診療センター

【目的】 収縮期血圧(SBP)と心拍(HR)の積であるダブルプロダクト(DP)は心筋酸素摂取量を示し、心
仕事量の指標である。一方、動脈硬化の指標である頸動脈病変(内膜中膜複合体肥厚[IMT]、プラ
ーク)は、脳心血管疾患発症のリスクとなることが報告されている。そこで本研究では、家庭血圧測定
によるDPと頸動脈病変との関連を検討した。

【対象と方法】 岩手県大迫町(現・花巻市)に在住し、家庭血圧・心拍を測定、頸動脈エコーを施行し
た55歳以上の一般地域住民のうち、降圧薬服用者及び脳・心疾患既往者を除外した487名(平均年
齢65歳)を本研究の対象とした。家庭血圧・心拍は、朝、安静時座位にて測定し、解析には4週間測
定した平均値を用いた(平均測定回数25回)。頸動脈病変は総頸動脈の左右及び遠位・近位のIMT
の平均(Mean IMT)及びプラークの有無を評価した。

【結果】 全対象者のDPの平均値は、 7911 ± 1282 (mmHg \times beat/min)であった。DP高値者は、低値
者と比較して年齢、喫煙者の割合、SBP、拡張期血圧、HRが、有意に高かった。各種危険因子で補
正後、DPはMean IMT及びプラークと有意に関連していた(Mean IMT:DP 1SD上昇ごとの $\beta=0.01$ 、
 $P<0.0078$;プラーク:DP 1SD上昇ごとのプラークを有するオッズ比[OR] 1.5、95%信頼区間[CI]
1.2-1.8、 $P=0.0008$)。さらに、DP及びSBPと、Mean IMTとの関連の強さを比較するために、DPとSBPを
同時にモデルに入れ解析を行った。その結果、SBPはMean IMTと有意に関連したが、DPとMean
IMTとの有意な関連は消失した(Mean IMT:SBP 1SD上昇ごとの $\beta=0.03$ 、 $P=0.0004$;DP 1SD上昇ご
との $\beta=-0.003$ 、 $P=0.70$)。一方、DP及びSBPと、プラークとの関連の強さを比較するために、DPとSBP
を同時に入れるステップワイズロジスティック回帰分析では、DPがプラークと有意な関連を有する因
子として選択された($P=0.0019$)。

【結論】 日本の一般地域住民において、DPは頸動脈病変と密接に関連していた。特にプラークに
対して、DPは、血圧値よりも強く関連していた。本研究により、家庭血圧測定によるDPが動脈硬化病
変の重要な予測因子となる可能性が示唆された。

プログラム型家庭血圧計による、夜間血圧測定の有用性に関する検討

Utility and Feasibility of a New Programmable Home Blood Pressure Monitoring Device for the Assessment of Nighttime Blood Pressure

○石上 友章、牛尾 比早子、新城 名保美、峯岸 慎太郎、田村 功一、岡野 泰子、内野 和顕、
栃久保 修、梅村 敏

横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学

【目的】 近年の研究から、自由行動下携帯型24時間血圧計(ABPM)および、家庭血圧計(HBPM)によって測定された血圧値はともに、外来随時血圧以上に高血圧患者の予後予測能に優れていることが示唆されている。HBPMに対する、ABPMの優位性は、主に夜間血圧測定能と、日中の自由行動下血圧測定能にあると考えられている。新規に開発されたプログラム型家庭血圧計(HEM5041)は、600回までの血圧を記録できるとともに、夜間の血圧を自動で計測、記録できる機能を有している。HEM5041の夜間血圧測定能力をABPMと比較する。

【方法】 HEM5041の有用性、安全性、実行可能性を明らかにする目的で、健常ボランティア(40名、男性28名、女性12名;平均年齢 24.9 ± 0.8 歳)を対象に、HEM5041とABPMによる血圧測定を行い、両者によって得られた血圧値を比較検討した。

【結果】 ABPMによる測定結果に比較して、HBPMで測定した血圧値は、覚醒時の血圧、覚醒時の血圧に対する夜間血圧降下度および、収縮期血圧、拡張期血圧のCV(coefficients of variation)は、有意に低かった。一方、夜間血圧は、ABPMとHEM5041での測定の間には、有意差はなく、同等であった。参加者に対して、両者の使用感をアンケート調査した結果、全般的な使用感はHBPMが有用であったが、夜間睡眠の質は、両デバイス間で有意差が認められなかった。

【結論】 我々の検討から、HEM5041は、夜間血圧、夜間血圧降下度の評価に安全かつ有効であると考えられた。

閉塞性睡眠時無呼吸が左室拡張機能に与える影響 -ABPMを用いた検討-**Effect of OSAS on the LV Diastolic Function -A Study Using ABPM-**

○成田 純任、井手 克美、吉岡 泰子、門上 俊明、粕井 英利、吉田 昌義、中尾 千賀子、
檀 絵美、清川 智子、佐藤 優美、安藤 真一

福岡県済生会二日市病院 循環器内科

【目的】 睡眠時無呼吸症候群(SAS)は交感神経活性の上昇、レプチン抵抗性、インスリン抵抗性、RAS系の賦活化、酸化ストレス、炎症を惹起し、高血圧の発症に関与する¹⁾。とくに閉塞性SAS(OSAS)による交感神経の賦活化は脈拍、心拍出量、末梢血管抵抗を増大させ、夜間高血圧の下降に乏しい「non-dipping」型高血圧のリスクとされる²⁾。今回我々はOSAS患者において24時間自動血圧計(ABPM)、経胸壁心エコー(UCG)を用い左室機能に与える影響について検討した。

【対象と方法】 睡眠時ポリソムノグラフィーを施行しAHI \geq 20と診断されたOSAS患者で、ABPMおよびUCGを施行した患者56人(男性29人)。対象としてSASのない患者でABPMおよびUCGを施行した患者38人(男性12人)。ABPMはオシロメトリック法で記録し、心エコーでは左室壁厚、拡張障害の指標であるE/E'を計測した。

【結果】 OSAS患者での平均AHIは40.1 \pm 15.6/hで、平均BPは134 \pm 13/80 \pm 10mmHgであった(コントロール群128 \pm 16/75 \pm 8mmHg)。夜間血圧のdip(日中平均BP-夜間平均BP)とLVHの程度はOSASの有無に関係なく有意な相関はみられなかった。また夜間血圧のdipとE/E'についてもOSASのありなしに関係なく有意な相関はみられなかった。OSAS患者において夜間HR dip(覚醒時平均HR-夜間HR)の程度とE/E'は相関し(p<0.05)、コントロール群ではこの傾向はみられなかった。OSAS患者でのHR dipとAHIについて相関がみられなかった。

【結論】 夜間血圧のdipと左室肥大や左室拡張能の関連はOSASの有無に関わらず明らかでなかった。SAS患者で夜間のHR dipと拡張機能障害との関係が認められたことは夜間の交感神経亢進より副交感神経の活動低下が心筋障害の進行に関連がある可能性を示唆すると考えられる。

1) Work R et al. Hypertension 2003; 42:1067-. 2) Somers VK et al. J Clin Invest 1995; 96:1897-.

高血圧専門外来における治療抵抗性高血圧に対する睡眠時無呼吸のインパクト

The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Resistant Hypertension : An Experience of Hypertension Clinic

○椎名 一紀、富山 博史、高田 佳史、吉田 雅伸、山科 章

東京医科大学病院循環器内科

【目的】 JSH2009が発表され、心血管イベントリスクの層別化に対応してより厳格な血圧管理が提唱された。しかし、ARBをはじめとする様々な種類の降圧薬、合剤が使用可能となった現在でも、コントロール不良な治療抵抗性高血圧が少なからず存在する。その頻度は対象とする集団により異なり、高血圧専門外来では半数以上との報告もある。本研究では、より厳格な血圧管理を行っている高血圧専門外来における治療抵抗性高血圧の特徴と閉塞性睡眠時無呼吸の影響を検討した。

【対象と方法】 東京医科大学病院循環器内科高血圧専門外来に通院中の連続375例(平均年齢61±10歳、男性233例)。全例に、心エコー図検査、脈波速度、血液生化学検査を施行した。治療抵抗性高血圧の定義は、利尿剤を含む3剤以上の降圧薬を用いても外来血圧が140/90 mmHg以上とした。治療抵抗性高血圧患者には、簡易睡眠検査を施行した。

【結果】 375例の高血圧患者のうち24例(6.4%)が治療抵抗性高血圧であった。治療抵抗性高血圧患者は非治療抵抗性高血圧患者と比較して、脈波速度、Body Mass Indexが有意に高値であった。治療抵抗性高血圧患者24例のうち12例(50%)が閉塞性睡眠時無呼吸を合併した。

【結論】 従来の報告と比較して、当院高血圧専門外来における治療抵抗性高血圧は低頻度であったが、その動脈硬化は高度であった。また、閉塞性睡眠時無呼吸は治療抵抗性高血圧患者に高頻度に合併し、その検索の重要性が示唆された。

無装着型シート式睡眠時無呼吸測定装置 (AS-1000) の精度評価と応用 -呼吸障害指数(RDI)と血圧との関係-

Sleep Apnea Detection by Aluminum Sheets (AS-1000) on the Bed Relationship between Respiratory Disturbance Index (RDI) and Home Blood Pressure in Adults

○岸本文^{1,3}、宮沢直幹²、大重賢治¹、北村勝彦¹、水嶋春朔¹、朽久保修¹

1 横浜市立大学大学院医学研究科情報システム予防医学、2 同 大学附属病院呼吸器内科、
3 昭和電工(株)アルミニウム事業部門技術センター

【目的】睡眠時無呼吸症候群(SAS)の早期発見に寄与すべく、家庭でも使用できる無装着のアルミニウムシート式呼吸測定装置(AS-1000)を昭和電工株式会社と共同研究開発した。今回、無呼吸低呼吸の検知精度を評価し、さらにこの装置を用いて呼吸障害指数(RDI:睡眠中の一時間あたりの無呼吸低呼吸の回数)と血圧との関係について解析を行った。

【対象と方法】1. SASが疑われ終夜睡眠ポリグラフ(PSG)検査を行うこととなった成人男性26名(年齢 49.8 ± 13 [SD]歳, 27~78歳, BMI 26.3 ± 5)がPSGと同時にAS-1000で終夜測定を行い、標準PSGマニュアル解析後の無呼吸低呼吸指数(AHI)とAS-1000のRDIを比較した。2. ボランティアの男性53名(年齢 43.5 ± 14 歳, 23~78歳, BMI 24.5 ± 3)がAS-1000を寝具に設置してSAS検査を行い、RDIと血圧変化(起床時血圧-就寝前血圧)を比較した。中等・重症群(RDI ≥ 15)と軽症・無検出群(RDI < 15)に分け、それぞれの群の就寝前と起床後の血圧を比較した。

【結果】1. AS-1000のRDIとPSGマニュアル解析によるAHIの相関係数は $r = 0.93$ ($n = 26$, $p < 0.001$)であった。PSGのAHI ≥ 15 をカットオフ値とした感度と特異度はそれぞれ93.8%(95%信頼区間 81.9~105.6%), 84.6%(65.0~104.2%)であった。2. RDIと就寝前に対する起床後の拡張期血圧(DBP)変化(起床後DBP-就寝前DBP)の間に相関関係が認められた($r = 0.41$, $p < 0.01$)。中等・重症群(RDI ≥ 15)18名(年齢 48.2 ± 15 歳, 24~78歳, BMI 25.2 ± 3)の就寝前DBPと起床後DBPとの間に有意な差が認められた(paired t-test, $p < 0.01$)。就寝前平均DBP、起床後平均DBPはそれぞれ 74.5 ± 13.1 mmHg, 81.0 ± 12.4 mmHgであった。軽症・無検出群(RDI < 15)35名(年齢 42.4 ± 13 歳, 23~63歳, BMI 24.2 ± 4)では就寝前と起床後の血圧間に有意な差は認められなかった。就寝前DBP、起床後DBPはそれぞれ 71.0 ± 8.2 mmHg, 73.7 ± 9.5 mmHgであった。

【結論】1. AS-1000で測定したRDIは標準PSGマニュアル解析後AHIとほぼ一致した。2. RDIが高いほど翌朝の拡張期血圧が高い傾向が観察された。中等・重症群では翌朝の拡張期血圧が就寝前に比べ有意に高いことが認められた。

閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸・低呼吸が終夜の血圧および血行動態に及ぼす影響

Impact of Repetitive Apneic Events on Nocturnal Hemodynamics in Patients with Obstructive and Central Sleep Apnea Syndrome

○杉本 匡史¹、土肥 薫²、高村 武志¹、熊谷 直人¹、中嶋 寛¹、山田 典一¹、宮原 眞敏¹、中村 真潮¹、伊藤 正明¹

1 三重大学大学院循環器内科学、2同 臨床検査医学

【目的】睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome;SAS)では、睡眠中の周期的な閉塞性、および中枢性無呼吸・低呼吸が睡眠時血行動態にどのような影響を与えるのか、終夜にわたり非侵襲的に血圧を連続測定することにより詳細に検討する。

【対象と方法】閉塞性SAS患者(OSAS:65±11歳)14名、中枢性SAS患者(CSAS:69±10歳)12名、および健康ボランティア(Control)8名の計34名を対象とした。SASの重症度はpolysomnographyを用いて無呼吸低呼吸指数(Apnea-Hypopnea Index;AHI)により定量評価した。さらに末梢血圧、全末梢血管抵抗を終夜にわたり非侵襲的に連続測定し(Task Force Monitor, Nihon Koden Co, Japan)、睡眠中の変動を最大エントロピー法によるパワースペクトル解析により評価した(MemCalc/Win, Suwa Trust Japan)。無呼吸・低呼吸周期に一致した周波数(sleep apnea band;0.01-0.03Hz)での平均血圧、全末梢血管抵抗のスペクトラルパワーを0.4Hzまでの総スペクトラルパワーで除して正規化したものを睡眠時血行動態変動の指標とし、SASの重症度との関連を検討した。

【結果】AHIはOSASで46±19*、CSASで36±11*であった(*p<0.05 vs. Control:2.5±1.6)。SAS患者では無呼吸・低呼吸イベントに一致した周期的な血圧および全末梢血管抵抗の変動を認めた。Sleep apnea bandにおける平均血圧および全末梢血管抵抗のスペクトラルパワーはOSAS、CSASともに同程度にControlと比較して高値を示した(平均血圧変動:Control;0.46±0.07、OSAS:0.61±0.13*、CSAS:0.70±0.11*、全末梢血管抵抗:Control;0.34±0.07、OSAS:0.48±0.15*、CSAS:0.52±0.13*、*p<0.05 vs. Control)。

【結論】OSAS、CSASともに周期的無呼吸・低呼吸に一致した強い血圧および末梢血管抵抗の変動が認められ、血行動態への悪影響が示唆された。

睡眠時無呼吸症候群と高血圧

Sleep Apnea Syndrome and Hypertension

荻尾 七臣

自治医科大学内科学講座循環器内科部門 主任教授

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は高血圧の成因ともなり、最も多い2次性高血圧の一つである。OSAS は男性と肥満者に多いことが知られており、メタボリックシンドロームのハイリスク群としても重要である。OSAS の高血圧の特徴は、特に夜間の血圧が高値を示すことが多く、その夜間高血圧は早朝まで持続し、家庭血圧ではしばしば「早朝高血圧」として検出される。さらに OSAS の夜間高血圧の特徴として、その変動性が非常に大きいことが挙げられる。近年、我々は OSAS の夜間無呼吸発作時の夜間低酸素をトリガーとして OSAS 無呼吸発作時の血圧測定が可能なトリガー血圧計を開発し、睡眠時無呼吸に伴う著名な血圧の上昇「ミッドナイト・サージ」をとらえることに成功した。そしてこの夜間血圧サージは CPAP による無呼吸発作の改善により低下・消失するが、臨床的に重要な点は同程度の酸素分圧低下にも関わらずミッドナイト・サージに 20mmHg 程度～100mmHg 以上と幅広い個人差がある事にあると考えている。そこで我々は、夜間血圧サージは OSAS でみられる夜間発症の心血管イベントの誘因であり、OSAS で最も心血管リスクの高い群は、ミッドナイト・サージを伴う夜間高血圧を示す群であるとの仮説を立て現在、臨床研究にて検証を試みている。

本講演では、日本人の OSAS の特徴や OSAS を疑うポイント、更には診療プロセスと ABPM を利用した OSAS 合併高血圧治療について総括し、新規に開発を進める夜間トリガー血圧計の最新成績を紹介したい。

Sleep Apnea: A Model of Human Neurogenic Hypertension

John S. Floras MD, DPhil, FRCPC, FACC, FAHA

Canada Research Chair in Integrative Cardiovascular Biology

Director, Research, University Health Network and Mount Sinai Hospital Division of Cardiology

Professor, Faculty of Medicine, University of Toronto

In healthy humans, normal sleep can be considered a state of cardiovascular quiescence, with both blood pressure and heart rate declining by about 25% from average waking levels as a consequence of attenuated sympathetic vasoconstrictor discharge and augmented cardiac vagal heart rate modulation. In clinical trials involving hypertensive patients the relationship between incident blood pressure and subsequent cardiovascular event rates is much steeper for nocturnal blood pressure than it is for 24 hour ambulatory blood pressure, or for clinic blood pressure. Observations such as these have focused attention on potential mechanisms responsible for an attenuated reduction or a paradoxical increase in night time blood pressure. One such mechanism is obstructive sleep apnea (OSA), which is gaining increasing recognition as an important factor initiating or contributing to a variety of cardiovascular diseases.

Obstructive apnea, which can be detected in approximately 1/5 of the adult North American population results from complete or partial collapse of the pharynx during sleep. Although more prevalent in men and commonly attributed to the effects of obesity and alcohol on upper airway resistance at night, OSA is not exclusive to these phenotypes and is often detected, for example, in thin elderly women with hypertension or daytime fatigue.

Obstructive apnea initiates acutely both hemodynamic and chemical perturbations: an abrupt fall in intra-thoracic pressure (which increases ventricular and atrial transmural pressure) in a futile attempt to inspire against an occluded pharynx, progressive hypoxia, and hypercapnia. Arousal, which restores pharyngeal vasodilator tone, intervenes to prevent asphyxia. Each of apnea, hypoxia, hypercapnia, and arousal acts independently to trigger sympathetic nervous system discharge. As the patient oscillates between cycles of apnea and hypoxia throughout the night, these stimuli elicit and entrain intense clustered bursts of sympathetic outflow directed at skeletal muscle, and presumably, to other hemodynamically important vascular beds. As a consequence, congruent oscillations in blood pressure result in marked surges and ebbs in blood pressure, with mean values often well above those recorded during quiet rest, prior to the onset of sleep. Furthermore, recurrent exposure to hypoxia can stimulate the production of reactive oxygen species and activate mediators of inflammation capable of impairing vascular endothelial function and increasing blood pressure through pathways independent of the sympathetic nervous system. Importantly, by increasing oxygen demand at the time when myocardial metabolic gene expression and metabolic efficiency are at their nadir, these abrupt changes in ventricular and atrial transmural pressure, exacerbated by concurrent autonomic chemical and autonomic disturbances, have the potential to trigger atrial and ventricular arrhythmias, worsen acutely ventricular systolic and diastolic function, and

promote ventricular hypertrophy or dilatation. Thus, OSA can be considered a key stimulus to nocturnal hypertension and its cardiovascular consequences.

Importantly, these effects of OSA on blood pressure do not dissipate with waking. Cross-sectional studies have shown significant independent associations between OSA and the prevalence of hypertension. In a canine experimental model, a few weeks of mechanically induced airway obstruction during sleep induced daytime hypertension that reversed promptly upon resumption of normal breathing. In longitudinal studies the presence of OSA has been demonstrated to increase the relative risk of developing hypertension, and death from cardiovascular events. Our group has been particularly interested in resistant hypertension; when tested for, we found OSA to be highly prevalent in this population. When OSA was abolished with continuous positive airway pressure (CPAP), daytime blood pressure fell significantly. As a consequence we now routinely screen patients with resistant hypertension for the presence of OSA. Although recent meta-analyses suggested that treating OSA by CPAP had only modest effect on blood pressure, in the order of a few mm Hg, only a small minority of patients included in such evaluations manifested both hypertension and normal ventricular systolic function.

Sustained sympathetic activation is one important mechanism for such daytime hypertension. This finding has been noted in observational studies, and in comparative studies involving control subjects without OSA. Interestingly, for the same level of sympatho-excitation, as measured using multi-fiber recordings, patients with OSA differ from patients with heart failure but without OSA. The former exhibited greater within-cardiac cycle single fiber nerve firing. Our preliminary studies of cortical brain centers contributing to sympathetic nerve responses to simulated apnea may provide in future insight into mechanisms responsible for differences in the generation and construction of sympathetic nervous outflow between these two conditions.

In the first randomized trial of its kind, involving patients who suffered from the combination of OSA and heart failure due to systolic dysfunction, 1 month of treating OSA with CPAP resulted in a significant reduction in muscle sympathetic nerve activity (to levels observed in heart failure patients without sleep apnea) and concurrent falls in systolic blood pressure and heart rate. These data provide the first convincing evidence for a sustained yet reversible neurogenically mediated hypertension as a consequence of OSA. It would be of interest to determine, in future studies, whether renal sympathetic nerve traffic, an important contributor to resistant hypertension, is affected similarly.

Increased mineralocorticoid production, with secondary sodium and fluid retention, has also emerged as a pro-hypertensive mechanism, active during both sleep and wakefulness that may affect many with OSA and high blood pressure. Daytime fluid retention redistributed to the neck when lying flat in turn appears to increase the severity of OSA, thereby initiating a positive feedback loop that could exacerbate hypertension in susceptible individuals. Whether such aldosterone excess is a consequence of increased sympathetic drive to the adrenal gland, and thus modifiable by sympatho-inhibition or by CPAP is also an important topic for future investigation.

At present, observational data suggest that treating OSA has the potential to diminish the risk of developing the cardiovascular consequences of hypertension. However, to determine definitively whether treating OSA improves cardiovascular outcomes, large-scale randomized trials are required. Because of the general reluctance of the sleep apnea community to deny many such patients the symptomatic benefits of therapy, such trials may be difficult to mount.

References

- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417-423.
- Bradley TD and Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
- Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99:106-109.
- Elam M, Macefield VG and McKenzie D. Mechanisms of sympathoexcitation: single-unit analysis of muscle vasoconstrictor neurons in awake OSAS subjects. *Journal of Applied Physiology* 2002;93:297-303.
- Floras JS. Hypertension, sleep apnea and atherosclerosis. *Hypertension* 2009;53:1-3.
- Floras JS and Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea. Is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension* 2007;50:289-291.
- Floras JS, Sleight P. Ambulatory monitoring of blood pressure. In: *Scientific Foundation of Cardiology*. Eds: Sleight P, Jones JV. London, Heineman, 1983, pp. 155-164.
- Haentjens P, van Meerhaege A, Moscariello A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Archives of Internal Medicine* 2007;167:757-764.
- Kimmerly DS, Morris BL, Floras JS. Human cortical regions associated with the sympathetic vasoconstrictor response to simulated central and obstructive apneas. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009;149:74 (abstract).
- Logan AG, Tkaova R, Perikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: Effects of CPAP on blood pressure and baroreflex. *European Respiratory Journal* 2003;21:241-247.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New England Journal of Medicine* 2000;324:1378-1384.
- Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Sleep apnea, aldosterone, and resistant hypertension. *Progress in Cardiovascular Disease* 2009;51:371-380.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation* 1995;96:1897-1904.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal of Medicine* 1993;328:303-307.
- Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005;46:1327-1332.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Journal of the American Medical Association* 1999;282:539-546.
- Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:2008-2011.
- Vongpatanasin W, Thomas GD, Schwartz R et al. C-reactive protein causes downregulation of vascular angiotensin subtype 2 receptors and systolic hypertension in mice. *Circulation* 2007;115:1020-1028.
- Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:1746-1752.