

橈骨動脈トノメトリ波形解析から得られる血管年齢指標の検討

Assessment of Vascular Age Based on a Radial Artery Tonometric Waveform Analysis

○宮下 洋^{1,2}、岩本 穎彦³、後藤 孝也³、中山 一大³、稲葉 洋子¹、古内 めぐみ¹、関口 美知子¹、河野 知記⁴、星野 史博⁴、莉尾 七臣²、島田 和幸²

1 自治医科大学 健診センター、2 自治医科大学 循環器内科学部門、

3 自治医科大学 人類遺伝学部門、4 福西会病院 循環器内科

【背景と目的】 Augmentation Index(AI)の年齢依存性はよく知られ、動脈の機能的・器質的变化を標準的加齢曲線にあてはめた血管年齢評価への応用も考えられるが、Anglo–Cardiff Collaborative Trial (McEnery CM et al: JACC 2005; 46: 1753) 等の報告から、年齢依存性の非直線性あるいは60歳代以降の加齢曲線の平坦化が問題視されている。理論的にもAIより大動脈脈圧(cPP)あるいはaugmented pressure(AP)の方が適する可能性が示されるが、その非侵襲的測定は困難で十分に検討されていない。この問題に対し、本研究では比較的大きな健常者集団を対象に、橈骨動脈AI(rAI)に関連した脈圧波形解析から得られるパラメータの中から、rAIより妥当性の高い加齢指標を探索的に検討した。

【対象と方法】 1) メタボリックシンドローム(MetS)に関連する心血管および代謝系疾患の薬物治療を受けていない総合健診(特定健診の全項目を含む)の受診者1536名(年齢50.2±8.8才)を対象とし、受診当日、空腹安静条件下でHEM-9000AI(Omron Healthcare)による上腕血圧較正橈骨動脈トノメトリ波形からrAIを得た。rAIを従属変数とし、健診結果から既知の影響因子を含む独立変数を選択して重回帰モデルを得た。

2) 心臓カテーテル患者20名で、HEM-9000AIによる橈骨動脈トノメトリ波形と圧センサー付きガイドワイヤーによる直接大動脈圧波形を同時記録した。動脈圧波形を広範囲に変化させるために、右房からの一時ペーシングにより心拍数を自己心拍数から100bpmまで変化させ74のデータセットを得た。これから計測した中心大動脈AI(cAI)を従属変数とし、独立変数としてrAIとともに性別、DBPからなる重回帰モデルを構築した。これを用いて対象1)のrAIデータからcAIを推定、さらに大動脈SBPをSBP2(収縮期第2血圧)で代用し、cPP(PP2)とAPを算出した。

【結果】 対象1)でのステップワイズ重回帰解析の結果、年齢、性別、身長、BMI、心拍数、DBP、活動な運動習慣および喫煙本数が有意な独立変数として選択され、 $R^2=0.410$ の回帰モデルを得た。rAIは年齢と有意に相関し、年齢を除いた性別、身長、BMI、心拍数、DBP、活動な運動習慣および喫煙本数を標準値に調整することでわずかに改善傾向を示し($r=0.232$ vs. $r=0.226$; いずれも $p<0.0001$; r比較検定: ns)、3次曲線回帰でのrはさらに改善したものの、その絶対値は低いレベルであった($r=0.259$)。

対象2)で得られた回帰モデル($R^2=0.675$)により交絡因子調整済みrAIから推定したAPは、rAIより強い直線的年齢依存を示した($r=0.357$, $p<0.0001$; r比較: $p=0.084$)。非調整PP2は同等の年齢依存性($r=0.393$, $p<0.0001$; r比較: $p=0.613$)を示したが、交絡因子を調整するとかえって年齢依存性が低下傾向を示した($r=0.299$, $p<0.0001$; r比較: $p=0.198$)。

【結論】 rAIの年齢依存性は弱く、非直線的である。交絡因子調整済rAIから推定した仮想的大動脈APは、年齢依存性が直線的で相関係数も高い傾向を示し、大動脈反射特性からみた血管の加齢変化の指標として、rAIより有用な可能性がある。

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】 大動脈脈圧の非侵襲的計測は高血圧管理の焦眉である。大動脈を起始として末梢で2方向にわかれれる脈波伝播速度PWVから中心脈圧central PPを算出し、心血管リスク患者のcentral PPが有意に高いかを検討する。

【方法】 心臓～右総頸動脈hcPWVと心臓～右上腕動脈hbPWVは腕頭動脈終点のbifurcationで反対方向に分かれる。Hstand & Anliker 実験式は2方向のPWVをまとめたPWVの断面平均血流速度Uと伝播速度Cができる複素数式である。上流波にhcPWVを下流波にhbPWVを当て $\angle P = \rho UC$ (ρ : 血液密度) をmmHg変換した。 $\angle P$ は反射波が及ぼすfast Systolic PP駆出脈圧で、総頸動脈のcarotid Augmentation Index増分を加えると腕頭動脈の脈圧central PPとなる。患者55人(男29女26人、 66.4 ± 12.9 歳)のESH/ESC-GL2007欧洲高血圧管理ガイドライン5群におけるfast SPP、cent PP、central/brachial PP (ratio)を算出した。

【結果】 患者55人のhcPWV= 9.5 ± 2.0 、hbPWV= 6.6 ± 1.1 m/sec。この2方向のPWVでの動脈管差 $33-20=13$ cmは(大動脈弁口～腕頭動脈終点)共通管13cmと同じ長さであった(解剖的にも一致)。55人の平均は駆出脈圧= $9.5^2-6.6^2=46.7$ mmHg、carotid AI=15.1%、central PP= $46.7 \times 1.15=53.7$ mmHgとなった。bSBP= 140 ± 20 、bDBP= 82 ± 11 、b-PP= 57.8 ± 13.8 、c-PP= 66.3 ± 18.9 mmHgであった。ESH/ESCガイドの心血管リスク度で分けた5群(Normal 5, Low 19, Moderate 10, High 14, Very high 7人)において、c-PPやc-AIは群間差がないが駆出脈圧やcent PPはVery high群 103.5 ± 36.3 mmHgが下位4群 45.5 ± 25.1 mmHgより有意に大きかった。central/brachial PP (ratio)も全5群と $p < 0.004$ で正相関しVery high群のみが下位4群より有意に大きかった。

【考察】 上行大動脈は腕頭動脈と下行大動脈を共通のbifurcationとする。bcPWVを上流波、(baPWV換算式からの)頸動脈～大腿動脈cfPWVを下流波として上行大動脈のAortic PPほかを求めたが、ESH/ESCガイド群間差が出なかった。cfPWV直接計測で再検討すべきだが、下流波採取点を腹大動脈までと短縮るべきかも知れない。腕頭動脈の脈圧算出値はカテーテル直接圧との検討が待たれる。

【結論】 2方向のPWVから大動脈内圧を算出する新しい計測法を提案した。

異なる動脈の硬さレベルでの圧脈波反射の中心収縮期血圧 および中心脈圧に及ぼす影響

Relationships of the Wave Reflection to the Central Systolic Pressure and Central Pulse Pressure at Different Levels of Arterial Stiffness

○小平 真理、富山 博史、吉田 雅伸、椎名 一紀、山科 章
東京医科大学 循環器内科

【背景・目的】動脈の硬さ亢進は独立した心血管疾患発症・増悪リスクである。また、近年、同リスク評価指標として中心血圧・中心脈圧の重要性が注目されている。年齢、動脈の硬さ、圧脈反射は中心血圧・中心脈圧に大きく影響する因子である。これら3つの因子は相互に密接に関連する。加齢に伴い動脈の硬さは亢進するが、圧脈反射の増加は高齢になると減弱することが示されている。すなわち、3つの因子の中心血圧・中心脈圧への影響は病態により異なることが示唆される。本研究は、年齢とは独立して圧脈反射が中心血圧・中心脈圧に及ぼす影響が動脈の硬さの程度により異なるかを検討した。

【対象・方法】60歳未満の健康診査受診男性2691例を対象に上腕一足首間脈波速度(baPWV)と橈骨動脈波解析を実施した。同脈波解析にて第一圧脈峰(SBP1)と第二圧脈峰(SBP2)の比を圧脈反射の指標radial augmentation index(rAI)とし、SBP2を中心血圧の代用指標、SBP2-上腕拡張期血圧(PP2)を中心脈圧の代用指標とした。

【結果】曲線解析にてrAIはbaPWVと二次曲線の関係を有し、その交点はbaPWV:11.5m/secおよび15.5m/secであった。そしてbaPWV 15m/secまではbaPWV:1m/sec增加に伴いrAIも有意に増加したが、baPWV 15m/sec以上ではrAIの有意な増加を認めなくなった。Stepwise多変量解析でbaPWV 15m/sec未満の症例でSBP2へのrAIの寄与度は33.6%であったが、baPWV15m/sec以上の症例では寄与度は16.2%と低下した。一方、PP2へのrAIの寄与度はbaPWV 15m/sec未満・以上の症例とも有意に大きく38%を示した。

【考察】圧脈反射の中心血圧への影響は動脈の硬さの程度で異なることが示され、動脈の硬さの亢進した状態では中心血圧の上昇には動脈の硬さ亢進に伴う駆動圧の上昇の寄与が大きいことが示唆された。一方、中心脈圧には動脈の硬さの亢進した状態でも圧脈反射の関与が大きく中心血圧と中心脈圧は一部異なった病態を反映する指標であると考えられる。

エプレレノンは自然発症高血圧ラットにおいて血圧変動により増大する高血圧性心リモデリングを抑制する

Eplerenone Prevented the Large Blood Pressure Variability-Induced Aggravation of Hypertensive Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat

○安岡 逸¹、甲斐 久史¹、梶本 英美²、工藤 博司¹、高山 成政¹、姉川 敬裕¹、今泉 勉¹

1 久留米大学医学部内科学講座 心臓・血管内科部門、

2 久留米大学循環器病研究所

【目的】 血圧変動が増大した高血圧患者において高血圧性臓器障害が増悪することは知られているが、その機序は不明である。アルドステロンは塩分過剰摂取と関連し種々の高血圧性心血管障害に関与する可能性が示唆されており、高塩分食負荷を施したラットにアルドステロンを持続投与すると心筋炎症を惹起し心筋リモデリングを引き起こすことが報告されている。本研究では、正常塩分環境下において高齢高血圧患者モデルのひとつである血圧変動増大高血圧モデルラットを用い、血圧変動による高血圧性心リモデリング増悪に非降圧量のエプレレノンの投与で内因性アルドステロンを抑制することで心リモデリングを予防しうるかを検討した。

【対象と方法】 血圧変動増大高血圧モデルは自然発症高血圧ラット(SHR)にsino-aortic denervation (SAD) を施し、正常塩分食で飼育した。SAD術後1週間後より非降圧量のエプレレノンを経口投与した。SAD手術より7週後にテレメトリー法で自由行動下血圧を測定し、心エコーによる心機能評価、形態学的評価、免疫染色による評価を行った。

【結果】 SADはSHRの平均血圧に影響を与えず、血圧変動を増大させた。SHR + SAD群では、SHR + sham群と比較して、心筋肥大・心筋線維化がさらに増悪し、左室収縮能が低下した。SHR + sham群では軽度のED1陽性マクロファージ浸潤が見られたが、SHR + SAD群では著明なマクロファージ浸潤を認めた。ミネラルコルチコイド受容体(MR)蛍光免疫染色では、SHR + sham群では心筋内小動脈壁を中心にMR発現がみられたが、SHR + SAD群では血管壁のMR発現亢進とMR核内移行の増加を認めた。エプレレノンの投与にて、血圧変動は変化しなかつたが、SADによるマクロファージ浸潤、心筋線維化および心筋肥大は抑制された。血管壁MRの発現増加・核内移行も抑制された。エコー上左室収縮能低下も予防された。

【結論】 血圧変動の増大により、心筋に炎症が惹起され高血圧性心リモデリングが増悪し収縮機能障害をきたした。さらに心筋内小動脈壁MRの核内移行すなわちMR活性化が示唆された。非降圧量エプレレノンがこれらの変化を抑制したことから、内因性アルドステロンが血圧変動にともなって、食塩に依存せず炎症を惹起することにより心リモデリングを助長すると考えられた。エプレレノンは血圧変動が増大した高血圧患者の臓器保護に有用と考えられる。

高齢者降圧療法の脈波速度に対する効果：HRV研究の中間報告より

Effects of Antihypertensive Medications on Pulse Wave Velocity in the Elder :
Preliminary Results of Health Research Volunteer Study (HRVS)

○道場 信孝¹、富山 博史²、山科 章²、徳田 安春³、久代 登志男⁴、日野原 重明¹

1 (財) ライフプランニングセンター (LPC)、2 東京医科大学第二内科、

3 筑波大学水戸メディカルセンター内科、4 日本大学医学部総合健診センター

【目的】 今日では80歳以上の高齢者に対する降圧療法の有用性がHYVET研究以来広く受け入れられるようになっている。本研究では高齢者高血圧における薬物療法の効果を脈波速度の観点から検討した。

【対象と方法】 LPCでは2000年より高齢者の新たな生き方を主導する「新老人運動」を全国的な規模で展開しているが、2002年11月からこれらの会員に対して「脆弱化の予測に関する5年間の前瞻性コホート研究 (HRVS)」への参加を募り、2005年4月までに408名が登録した。今回は2009年4月までに5年の経過観察を終えた318例のなかで脈波速度を記録することのできた213例中、心房細動、ABI<0.95を除く199例（男性98例、女性101例：77±4→82±4歳までの経過）を解析の対象とした。全例に老年医学的総合評価を行い、それらの中から血圧（収縮期圧、拡張期圧、脈圧）、心拍数、baPWV、ABI、AI、SBP2、CPP、eGFR、BNPなどの指標を検討の対象とした。対象者を観察終了時に正常血圧であった非治療のI群（89例）、観察終了時に高血圧レベルにあり降圧療法を受けていないII群（34例）、経過観察中に降圧療法が開始されたIII群（32例）、全経過中降圧療法を受けていたIV群（44例）に分類した。多群間の比較にはone way ANOVA（群間比較にScheffe法）、対応ある前後の比較にはpaired t-test、非数値指標の比較には χ^2 法を用い、p<0.05を有意レベルとした。

【結果】 エントリー時の血圧諸値は有意にI群<II群=III群=IV群であり、PWVもI群<II群=III群=IV群であった。5年後の群間比較では血圧諸値がI群<III群=IV群<II群、baPWVもI群<III群=IV<II群となった。ABI、BNPは観察前後で3群間に有意差はなく、5年後のeGFRは有意にI群=II群=III群>IV群であり、SBP2、CPPは有意にI群=III群=IV群<II群であった。5年後のAI、BNPには群間差を認めなかった。降圧薬はCCB、ARB、降圧利尿薬の使用がそれぞれ65%、51%、14%であり、CCBとARBの併用は27%であった。

【結論】 正常血圧の高齢者では5年の経過でPs、Pdは有意に低下したがbaPWVは有意に増大した。高血圧レベルの無治療高齢者群では血圧の上昇とともにbaPWVの顕著な増大が見られた。全経過を通じ、あるいは経過観察中に薬物療法を受けていた群では5年の経過で血圧諸指標の低下とともにbaPWVの増大が認められず、高齢者高血圧に対する薬物療法の有用性が示唆された。

高齢女性生活習慣病患者における動脈壁硬化と状態不安の密接な関連

The Close Relationship between Brachial-Ankle Pulse Wave of Velocity and the State of Anxiety in Elderly Women with Lifestyle-Related Diseases

○服部 朝美、吉原 由美子、鈴木 恵子、佐藤 友則、根本 友紀、宗像 正徳

東北労災病院勤労者予防医療センター

【目的】近年、動脈壁硬化の指標として上腕-足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV) が注目されており、心血管障害の予測因子の1つとされている。baPWVは年齢や血圧、心拍数と強い相関を示し、60歳を超える頃から女性で急速に上昇することが示されている。心血管障害の発症には心理行動特性との関連も報告されているが、baPWVと心理行動特性との関連は明らかにされていない。本研究は、生活習慣病患者において、心理行動特性が既知の心血管危険因子と独立して、baPWVと関連するか否かを男女年齢別に検証した。

【対象と方法】2004年4月から2009年10月までの間に、当センターにて生活・栄養・運動指導を受けた751名（平均年齢57.4±11.9、男性460名）の生活習慣病患者（肥満、高血圧、高血糖、脂質異常症）を対象とした。対象者には、事前に生活習慣や心理行動特性のアンケートに回答を求めた。心理行動特性として、タイプA行動パターン、状態・特性不安、仮面うつ度を測定し、降圧薬の有無とその種類を調査した。formPWV/ABIを用いて、血圧、心拍数、baPWVを安静臥位で測定した。男女それぞれを60歳以上群と60歳未満群の2群に分け、各群においてbaPWVと既知の危険因子及び心理行動特性との関連を分析した。

【結果】すべての群において、baPWVと年齢、血圧、心拍数との間に有意な正相関を認めた。60歳以上の女性群においてはさらに、baPWVと状態不安との間に正相関を認めた ($p<0.01$)。重回帰分析の結果、60歳以上の女性群においては、年齢、心拍数、収縮期血圧、BMIとは独立して、状態不安がbaPWVの説明因子となることが示された ($p<0.01$)。baPWV1700cm/sec超を高リスクとみなし、多重ロジスティック回帰分析を行うと、状態不安得点30点未満群に対する、状態不安41点以上群の高リスクオッズ比は4.14であった ($p<0.05$)。

【結論】高齢女性において、状態不安が動脈壁硬化の促進因子となる可能性が示された。

ハイリスク高齢者におけるVisit-to-Visit血圧変動性の頸動脈硬化に及ぼす影響の検討

Visit-to-Visit Blood Pressure Variations: New Independent Determinants for Carotid Artery Measures in the High Risk Elderly of Cardiovascular Disease

○永井 道明^{1,2}、星出 聰¹、石川 讓治¹、島田 和幸¹、苅尾 七臣¹

1 自治医科大学循環器内科、2 庄原市国民健康保険総領診療所

【目的】近年、外来受診時のVisit-to-visit血圧変動性が脳卒中に対する有意な予測因子であることが示されているが、両者の関係における病態生理については不明な点が多い。本研究ではVisit-to-visit血圧変動性と総頸動脈の硬化所見との関連を検討した。

【対象と方法】高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙のうち1つ以上を有するハイリスク高齢者201例（平均年齢79.9±6.4歳、女性75%）に対し、外来血圧測定（月1回）と頸動脈エコーを施行した。計12回の外来血圧値における、Visit-to-visit血圧変動性（Standard deviation [SD]およびcoefficient of variation [CV]）、Maximum (Max)、Minimum (Min)、およびDelta (Max-Min) 値を計測した。エコーにより総頸動脈のMax-intima media thickness (Max-IMT)、およびStiffness parameter β (SP β) を測定した。

【結果】Max-IMTは年齢 ($r=0.18$)、女性 ($r=-0.27$)、喫煙歴 ($r=0.15$)、High density lipoprotein (HDL) ($r=-0.18$)、収縮期血圧 (SBP) のCV ($r=0.15$)、Min ($r=-0.16$)、およびDelta ($r=0.25$) と、拡張期血圧 (DBP) のCV ($r=0.18$) と有意な相関関係にあった。SP β は年齢 ($r=0.29$)、喫煙歴 ($r=-0.14$)、HDL ($r=-0.18$)、SBPのSD ($r=0.17$)、CV ($r=0.19$)、Max ($r=0.18$)、およびDelta ($r=0.22$)、DBPのMean ($r=-0.15$)、SD ($r=0.18$)、CV ($r=0.42$)、Min ($r=-0.23$)、およびDelta ($r=0.23$) と有意な相関関係にあった。重回帰分析において年齢、性、喫煙歴、HDL値、およびMean血圧値で補正後も、SBPのDelta ($p<0.001$) はMax-IMTと有意な関連を示した。同様に年齢、喫煙歴、HDL値、およびMean血圧値で補正後も、SBPのCV ($p<0.05$) とDelta ($p<0.05$)、DBPのCV ($p<0.001$) とDelta ($p<0.01$) はSP β と有意な関連を示した。

【結論】ハイリスク高齢者において、過度なVisit-to-visitの血圧変動性は、頸動脈のアテロームおよびステップネスに、その平均値とは独立して関連することが示された。Visit-to-visit血圧変動性が脳卒中に関与する病態として、頸動脈硬化の存在が示唆される。

メタボリックシンドローム構成因子の集積と運動負荷時の昇圧反応との関連

Increased Arterial Pressure Response to Dynamic Exercise in Normotensive Subjects with Metabolic Syndrome

○藪 真悠子¹、宮井 信行²、内海 みよこ¹、宮下 和久³、有田 幹雄¹

1 和歌山県立医科大学保健看護学部、2 大阪教育大学、

3 和歌山県立医科大学医学部衛生学教室

【目的】内臓脂肪の蓄積を基盤とする血圧高値、脂質異常、高血糖の集積は相乗的に動脈硬化の発症や進展に関わることが知られている。また、動脈硬化の初期段階に認められる血管内皮障害や動脈ステイフネスの上昇は、運動負荷に対する過剰な血圧上昇をもたらす可能性がある。そこで本研究では、安静時血圧が正常域にある男性を対象に、メタボリックシンドローム構成因子の集積と運動負荷時の昇圧反応との関連を検討した。

【対象と方法】安静時血圧が正常域にあり、脳・心血管疾患、糖尿病、腎疾患の既往歴のない男性535名 (43 ± 8 歳) を対象に、1 正常血圧高値群、2 正常血圧高値+脂質異常群、3 正常血圧高値+耐糖能異常群、4 正常血圧高値+脂質異常+耐糖能異常群の4群に分類し、座位安静で収縮期(SBP) および拡張期血圧(DBP) を測定するとともに、空腹時採血により、中性脂肪(TG)、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL-C)、血糖(FBS) を測定した。運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用し、ランプ負荷法にて症候限界性で実施した。試験中は自動血圧監視装置(日本コーリン製STBP-780B) を用いて血圧を連続測定した。運動負荷に対する血圧反応性は、100Wの負荷強度における平均血圧(MBP: $[SBP-DBP]/3 + DBP$) を指標とした。また、同強度での心拍数からカルボーネン法を用いて相対心拍数(%) を算出し、生理的負荷強度を評価した。(Zスコア)

【結果】100Wの負荷強度におけるSBP、DBP、MBPの平均はそれぞれ175mmHg、90mmHg、118mmHgであった。また、MBPは年齢($r=0.27$)、安静時のSBP($r=0.28$) およびDBP($r=0.38$)、運動時の相対心拍数($r=0.50$)、TG($r=0.16$)、TC($r=0.19$)、FBS($r=0.18$)と有意な相関を示した($P<0.001$)。次に、メタボリックシンドロームの診断基準によって血圧高値、脂質異常、高血糖の有無を判定したうえで、運動負荷時のMBPを相対心拍数で標準化したZスコアを用いて危険因子の集積による影響を検討した。MBP(Zスコア) は、正常血圧者に比べて正常高値血圧者で有意に高値を示した($P<0.001$)。また、正常高値血圧者のなかでも、脂質異常($n=71$, $Z=0.59 \pm 0.84$) や高血糖を認める者($n=45$, $Z=0.69 \pm 0.86$) では認めない者($n=105$, $Z=0.33 \pm 0.83$) に比べてMBPが高い傾向にあり、特に脂質異常と高血糖の両方が集積した多重リスク者($n=42$, $Z=1.05 \pm 0.93$) では著しく高値を示した($P<0.001$)。さらに、MBP(Zスコア) を従属変数とした重回帰分析では、血圧高値

を含む脂質異常や高血糖の集積の有無が有意な規定因子としてモデルに採択された($\beta=0.417$, $P<0.001$)。

【結論】安静時血圧が正常域にある男性において、血圧高値や脂質異常、高血糖があることが運動負荷時の昇圧反応に影響を及ぼすことが明らかになり、その影響は構成因子の集積数が増加するにつれて大きくなることが示された。

地域光ファイバー網を用いた血圧管理システム

Home Blood Pressure Monitoring Using Regional Optical-Fiber Network

○田原 康玄¹、小原 克彦²、川本 龍一³、三木 哲郎²

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 愛媛大学大学院医学系研究科地域医療学

【目的】 医療過疎化が進む地方自治体では、限られた医療リソースをより効率的に活用することが要求される。近年の情報通信技術 (ICT: Information and Communication Technology) の進歩とヘルスケアデバイスの開発は、血圧などのバイタル情報を遠隔的にモニタリングすることを可能としており、健康管理への利活用が現実的となってきた。平成23年7月からの地上波デジタル放送化に伴い、山間部などでは電波障害により放送を受信できない地域が発生するため、情報過疎対策として地方自治体が光ファイバー網を敷設するケースが多い。本研究では、総務省地域情報通信技術利活用推進事業の支援を受け、地域光ファイバー網を用いたヘルスケア情報の収集と保健活動への利活用の可能性を検討した。

【対象と方法】 愛媛県西予市野村（旧東宇和郡野村町）を対象地域とした。西予市は愛媛県の南西部に位置し、高齢化率は34.3%（平成17年度国勢調査）である。特定健診で要指導レベルと判定された24名を対象に、無線 (Bluetooth) で測定値を転送できる血圧計 (HEM-7081IT)、体重体組成計 (HBF-206IT)、歩数計 (HJ-720IT)（いずれもオムロンヘルスケア社製）を貸与し、各家庭に設置したPCから光ファイバー網を通じて測定データを収集・管理するシステムを構築した。平成22年5月から約3ヶ月間、パイロット事業として当該システムを用いてバイタルデータの収集を行った。

【結果】 事業開始時にベースラインデータの測定が可能であった22例 (65 ± 5 歳、男性5例) を解析対象とした。ベースライン調査時の随時血圧は収縮期 138 ± 10 mmHg、拡張期 76 ± 9 mmHgであった。調査期間中の家庭血圧の測定回数は平均 82 ± 17 回であり、全てのデータは光ファイバーを介してサーバーに集約された。家庭血圧の平均は、収縮期 125 ± 13 mmHg ($p < 0.001$)、拡張期 73 ± 9 mmHg ($p = 0.077$) であり、ともに随時血圧より低値を示した。家庭血圧の測定時変動係数は収縮期 $7.7 \pm 1.6\%$ 、拡張期 $7.5 \pm 1.5\%$ と良好であった。

【結論】 無線により測定値を送信できる血圧計等を用いたことで、PCになじみのない高齢者でも簡単にバイタルデータを転送することができた。収集したデータは、住民健診のデータとマージして保健指導に活用している。今後、より多数例に普及させることで、地域保健や疫学研究に活用していく計画である。

**透析患者の家庭血圧（週間・季節）変動。携帯電話を用いた
telemedicine家庭血圧モニタによる検討**

**Seasonal and Weekly Variability of Home Blood Pressure in Hemodialysis Patients
Evaluated by Telemedicine System Using Cellular Phone**

○竜崎 崇和^{1,2}、中元 秀友²、中島 貞男³、小林 絵美¹、宍戸 崇¹、滝本 千恵¹

1 川崎市立井田病院内科、2 埼玉医科大学総合診療内科、3 中島医院

【背景と目的】一般人では、心血管事故は血圧の変動と同期し、週間変動や季節変動を示し、月曜日や冬に事故が増えるといわれている。心血管事故が多い透析患者ではリスクの変動を見極めることはより重要である。また、家庭血圧は、外来血圧よりも予後に密接に相関し、安定性、再現性も高いことが知られている。患者バイアスが入らない正確な家庭血圧を指標に、透析患者において、血圧の週間、季節変動を検討し、心血管事故のリスクを考察する。

【対象と方法】自動血圧計（オムロン705IT）を血液透析患者（n=12、男性=6、女性=6）に貸与し、朝起床後1時間以内と就寝前に、それぞれ1～2分間の安静後座位にて血圧を測定し、我々が開発したTelemedicineシステム（i手帳）にてデータを送信してもらった。2006年10月から約4年間のデータにつき解析した。月水金が透析日の患者は月曜日を第1日とし、火木土の患者は火曜日を第1日として一週間を第1日から第7日として解析した。また、12、1、2月を冬として、以降3ヶ月毎に春、夏、秋とし季節変動も検討した。また、季節ごとに透析前血中ノルアドレナリン濃度（NA）も測定した。値は平均±標準偏差で示す。

【結果】曜日ごとの週間変動よりも、透析日毎の変動が大きかった。朝の血圧は第1日 162±18 / 77±11 mmHg, 2日 147±18 / 73±10, 3日 156±17 / 76±10, 4日 146±19 / 73±9, 5日 155±18 / 76±11, 6日 148±18 / 74±10, 7日 155±17 / 76±10と透析日の朝の第1、3、5日で第2、4、6日より収縮期で有意に高く、また有意に第6、7、1日と収縮期血圧が上昇することから血液透析患者の朝の収縮期血圧は体液量依存性と思われた。朝の拡張期血圧でも同様の変化だった。夜の血圧変動は、透析日の第1、3、5日で第2、4、6、7日と比較し低い傾向だった。季節変動では、冬158±19 / 76±12, 春149±15 / 73±11, 夏147±18 / 72±11, 秋155±22 / 78±11と収縮期で冬と春、夏の間に有意差を認めた。透析前NAは、冬539±231 pg/mL, 春358±152, 夏345±242, 秋600±487であり、冬と春夏の間に有意差を認めた。

【結論】血液透析患者の家庭血圧変動は曜日変動よりも透析日変動が著しく、季節変動には交感神経活動の関与も示唆された。透析患者でも一般人と同様に、またはそれ以上に、血圧によるリスクの週間、季節変動を十分考慮して、診療に当たるべきと考えられた。

妊娠経過と白衣効果の推移の関連：BOSHI研究

White Coat Effect in Relation to Gestational Age in Pregnant Women: the BOSHI Study

○目時 弘仁¹、大久保 孝義^{1,2}、佐藤 友里恵¹、佐々木 彩乃¹、星川 美奈子¹、阿久津 好美¹、白石 彩¹、櫻井 香澄¹、八木橋 香津代³、小原 拓¹、菊谷 昌浩¹、伊藤 潔¹、松原 洋一¹、八重樫 伸生¹、森 澄³、鈴木 雅洲³、今井 潤¹

1 東北大大学院医学系・薬学研究科、2 滋賀医科大学、3 スズキ記念病院

【目的】白衣現象は妊娠中によく見られる現象であるが、妊娠期間中の長期的変化についてはよく知られていない。本研究では正常血圧妊婦において妊娠週数と白衣効果との関連について評価した。

【対象と方法】本研究は、スズキ記念病院で行われているBOSHI研究の一環として行った。対象はスズキ記念病院で妊娠と診断され出産予約を行った正常血圧妊婦242名である。家庭血圧と外来血圧の相関係数や、白衣効果を、(白衣効果) = (外来血圧) - (家庭血圧)で計算し、妊娠月ごとに計算を行った。また、外来血圧140/90mmHgに相当する家庭血圧についても線形回帰モデルを用い計算した。

【結果】妊娠5、6、7、8、9、10か月における家庭血圧・外来血圧の相関係数は、それぞれ0.50/0.36, 0.51/0.47, 0.56/0.43, 0.55/0.48, 0.61/0.49, 0.59/0.58 mmHgであった(収縮期血圧/拡張期血圧)。白衣効果の平均は、それぞれ4.5/1.7, 4.1/1.9, 2.3/1.7, 0.5/0.5, 0.7/0.7, 0.8/2.0 mmHgであった。外来血圧140/90mmHgに相当する家庭血圧はそれぞれ、114.6/68.0, 115.5/71.2, 119.7/71.3, 121.3/73.9, 123.0/74.0, 123.4/76.6 mmHgであった。

【結論】妊娠経過とともに外来血圧と家庭血圧の相関係数は増大し、外来血圧140/90mmHgに相当する家庭血圧レベルは上昇した。また、妊娠経過とともに白衣効果の大きさは減少した。妊娠後期の妊娠高血圧症候群のリスクを判定する際には、白衣効果を有する妊婦の評価に細心の注意を払う必要があると思われる。

本態性高血圧患者におけるARB(ロサルタン)＋少量利尿薬併用と ARB(バルサルタン)＋極小量利尿薬併用における有用性の検討

Blood Pressure-Lowering Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Hydrochlorothiazide
Added to Angiotensin II Receptor Blocker in Hypertensive Patients

○志賀 悠平^{1,2}、三浦 伸一郎¹、森井 誠士¹、桑野 孝志¹、光武 良晃¹、井上 朝生²、朔 啓二郎¹

1 福岡大学医学部 心臓・血管内科学、2 誠心会 井上病院

【目的】JSH2009においてアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)＋少量利尿薬は、併用療法として推奨されている。しかし、併用される利尿薬の用量について少量が良いのか、極少量が良いのかに関する報告は少ない。今回、ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg(少量)配合剤(L50/H12.5)とバルサルタン80mg/ヒドロクロロチアジド6.25mg(極少量)配合剤(V80/H6.25)との有用性を比較検討した。

【対象と方法】ARBの効果不十分な高血圧症患者(26例)に対し、L50/H12.5を3ヶ月以上投与後(A期)、L50/H12.5からV80/H6.25へ切り替えて3ヶ月間投与した(B期)。その後、再度、L50/H12.5に変更し3ヵ月後(C期)に有用性を検討した。主要評価項目はA、B、C期終了時点で24時間血圧測定(ABPM)における24時間血圧、早朝血圧と日中血圧の平均値、2次評価項目は各終了時点での血清尿酸値、HbA1C値とカリウム値とした。

【結果】A期終了時からB期終了時の24時間血圧は、 $124.4 \pm 8.9 / 75.8 \pm 5.7$ から $128.2 \pm 9.7 / 78.6 \pm 5.8$ mmHg($p < 0.05$)、早朝血圧は、 $120.5 \pm 7.4 / 73.2 \pm 5.1$ から $125.0 \pm 6.8 / 78.3 \pm 2.9$ mmHg($p < 0.05$)、日中血圧は、 $127.6 \pm 6.3 / 77.6 \pm 4.7$ から $131.7 \pm 6.9 / 80.6 \pm 4.4$ mmHg($p < 0.05$)へと有意な上昇を示した。また、C期終了時の24時間血圧は $128.2 \pm 9.7 / 78.6 \pm 5.8$ から $123.6 \pm 7.2 / 74.4 \pm 5.1$ mmHg($p < 0.05$)、早朝血圧は、 $125.0 \pm 6.8 / 78.3 \pm 2.9$ から $120.2 \pm 9.1 / 72.3 \pm 6.2$ mmHg($p < 0.05$)、日中血圧は、 $131.7 \pm 6.9 / 80.6 \pm 4.4$ から $127.5 \pm 7.2 / 76.4 \pm 5.1$ mmHg($p < 0.05$)と有意な低下を示した。2次評価項目に関しては、血清尿酸値に関してのみA期終了時からB期終了時に有意に上昇した(5.7mg/dL から 6.2mg/dL , $p < 0.001$)。血清HbA1C値やカリウム値は、試験期間中で有意な変化はみられなかった。

【結論】少量利尿薬配合剤L50/H12.5は、極小量利尿薬配合剤V80/H6.25より24時間の血圧管理が優れていた。特に、早朝血圧においてL50/H12.5が有用であり、Na排泄に極少量利尿薬では不十分であると思われた。また、副作用は、尿酸値がV80/H6.25で悪化しており、L50/H12.5にはロサルタンによる尿酸排泄効果のあることが示唆された。したがって、確実な24時間血圧管理には、少量利尿薬配合剤を用いることが重要であり、特に尿酸を考慮した場合、ロサルタンをベースとすることが推奨される。

早朝高血圧患者におけるシルニジピン投与のタイミングによる 血圧、AI、心拍数への影響 -ABPMを用いたランダム化比較-

The Difference of Effects on BP, AI, and HR between Morning or Bedtime Cilnidipine in Patients with Morning Hypertension -A Randomized Study Using ABPM-

○成田 純任、吉岡 泰子、井手 克美、吉田 昌義、糸井 英利、門上 俊明、安藤 真一

福岡県済生会二日市病院 循環器内科

【目的】 シルニジピンはL型に加えN型カルシウムチャネルも抑制し、交感神経抑制作用、RAS系阻害作用、腎保護効果などが期待されているジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤である。また同薬剤は近年心血管イベントのリスクとして注目される夜間高血圧、早朝高血圧を抑制するために就寝前投与が有効との報告もある。今回我々はシルニジピンの朝投与、就寝前投与が夜間、早朝血圧およびAIに与える影響についてABPMを用いて検討した。

【対象と方法】 早朝高血圧（ABPMで収縮期血圧135mmHg以上）を有する新規または治療中の高血圧患者43症例（男性26例、平均年齢 60 ± 12 歳）。シルニジピン投与は新規もしくはこれまでの内服に追加し、ランダムに朝投与、睡前投与に振り分けたオープンラベル試験とした（朝投与群21例、睡前投与群22例）。シルニジピン投与量は初期量10mg/日とし、1ヵ月毎の外来診療で不十分と判断された場合20mg/日まで增量した。投与前、投与3ヵ月後にABPMおよびAIを測定した。

【結果】 一日の平均収縮期血圧は全体で 153 ± 12 mmHgから 136 ± 12 mmHgまで低下（ $P<0.01$ ）した。心拍数補正後のAIは全体で $85.6 \pm 11.5\%$ から $81.2 \pm 13.1\%$ まで低下（ $P<0.01$ ）したが、朝投与群 vs 睡前投与群での差はみられなかった。深夜（3:30–6:00）、早朝（6:30–9:00）の収縮期血圧の下がり幅は朝投与群 vs 睡前投与群で比較した場合、深夜で -10 ± 14 vs -24 ± 20 mmHg（ $P<0.05$ ）、早朝で -14 ± 17 vs -26 ± 15 mmHgであり（ $P<0.05$ ）と睡前投与でより大きな低下効果を得られた。平均心拍数は朝投与群で低下傾向を示した（ -4.1 ± 6.9 vs -0.3 ± 5.8 bpm; $P=0.08$ ）。

【結論】 シルニジピンによる夜間・早朝血圧およびAIの低下効果は朝投与、睡前投与にかかわらず得られ、夜間・早朝血圧の降下は睡前投与でより得られることが示された。夜間・早朝高血圧を有する患者ではシルニジピンの睡前投与もしくは2回投与がよりリスク低下をもたらす可能性が示された。

高血圧患者における血圧管理状況と生活習慣との関係

The Relationship between Blood Pressure Control Status and Lifestyle in Hypertensive Outpatients

○大田 祐子、土橋 卓也、清原 嘉奈子

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】高血圧治療ガイドラインが提唱する厳格な降圧目標の達成のためには、利尿薬を含む積極的な降圧薬の併用療法とともに生活習慣修正指導の強化が必要である。本研究では高血圧患者におけるJSH2009発表後の血圧管理状況と生活習慣との関連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高血圧内科に通院中で降圧薬服用中の高血圧患者661名（男性299名、女性362名、平均年齢65.7歳）。2010年5-6月に調査した連続2機会の外来座位血圧の平均値を用いて降圧目標達成状況を検討した。また高血圧に関連する生活習慣修正項目の実施状況を質問表にて調査し、血圧管理との関係についても検討した。

【結果】全対象者の2010年の随時血圧は $129 \pm 10/71 \pm 11$ mmHgで、降圧目標達成率は60.1%であった。高齢者（140/90mmHg未満）、若年・中年者（130/85mmHg未満）、糖尿病・CKD・心筋梗塞合併者（130/80mmHg未満）における2010年の降圧目標達成率は83.3%、56.7%、45.5%と2008年の74.5%、42.3%、26.4%に比し増加していた。2010年における使用降圧薬の頻度はCa拮抗薬83.4%、ARB74.0%、 α 遮断薬21.2%、利尿薬20.1%、 β 遮断薬19.2%の順であった。高齢者、若年・中年者、糖尿病・CKD・心筋梗塞合併者のどの群においてもCa拮抗薬とARBを中心に使用していたが、利尿薬の使用頻度は2008年の10.8%に比し高くなり、糖尿病合併の有無にかかわらず使用していた（糖尿病あり22.5% vs なし19.8%）。また利尿薬の57%はARBとの合剤として使用されていた。ガイドラインで提唱されている生活習慣の修正項目の実践状況に関しては減塩の意識81%、野菜や果物の積極的摂取79%、脂質制限68%、毎日30分以上の運動32%であり、是正を必要とする肥満の合併は38%、習慣的飲酒38%、喫煙10%であった。修正を必要とする生活習慣が全くない者は22.5%にすぎず、要修正項目1個を有する者が32.0%、2個25.9%、3個以上19.6%であった。3個以上の要修正項目を有する者は65歳未満、男性、肥満者で有意に多く、降圧目標未達成者でも多い傾向にあった。

【結論】利尿薬を含む積極的な併用療法により降圧目標の達成率が増加した。65歳未満、男性、肥満者で生活習慣の要修正項目が多かったことから生活習慣修正指導の強化が必要であると思われた。

日本高血圧学会高血圧治療ガイドラインの認識と実践

Awareness and Practice about Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension

○小原 拓^{1,2}、大久保 孝義^{1,3}、今井 潤¹、日本高血圧学会生涯教育委員会

1 東北大学大学院医薬開発構想寄附講座、2 東北大学病院薬剤部、

3 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学分野

【目的】日本高血圧学会は定期的に高血圧治療ガイドラインの改訂を行ってきたが、その認知・応用状況は不明である。そこで、今後のガイドライン普及活動および改訂作業について考察を行うことを目的に、高血圧治療ガイドラインの認知・応用状況に関する調査を行った。

【方法】2009年1~4月に高血圧に関する学術講演会に参加した医師を対象として、高血圧治療ガイドラインの認知・応用状況に関する自記式アンケート調査を行った。

【結果】延べ12,306名の講演会参加者のうち、6,904名（回収率：56%）から調査票が回収され、本調査への回答がはじめてであった5,795名（男性：89%、内科医：81%、40歳~59歳：56%）について解析を行った。5,795名のうち5,535名（96%）は高血圧治療ガイドライン2004（JSH2004）の存在を認識しており、そのうち1,587名（29%）がJSH2004の内容を熟知していると回答した。JSH2004の存在を認識している5,535名のうち、248名（4%）は忠実にJSH2004に従った高血圧診療をしており、3,417名（62%）は多くの部分、1,639名（30%）は一部JSH2004に従って高血圧診療を行っていると回答した。JSH2004の内容を熟知している1,587名においては、180名（11%）が忠実にJSH2004に従った高血圧診療をしていると回答した。また、JSH2004の存在を認識している5,535名のうち、55%が診察室血圧の高血圧基準値に140/90mmHgを用いており、糖尿病または腎機能障害合併高血圧患者（130/80mmHg）、比較的軽症の高齢高血圧患者（140/90mmHg）、および慢性の脳血管障害既往高血圧患者の降圧目標（140/90mmHg）を、JSH2004の推奨に従っている割合は、それぞれ52%、45%、および28%であった。

【結論】本調査の結果、殆どの医師がJSH2004の存在を認識し、少なくとも一部はJSH2004を高血圧診療に応用していた。しかしながら、高血圧診断基準や降圧目標の設定は医師によって大きくばらついていた。従って、今後、ガイドラインの普及活動に加え、項目によってはガイドラインの推奨を見直す必要があるかもしれない。

なお、本調査は日本高血圧学会理事・評議員のご協力のもと実施された。

高血圧・メタボリックシンドロームの疫学と病態－端野・壮瞥町研究より

Epidemiology and Pathology of Hypertension and Metabolic Syndrome:
Outcomes from the Tanno and Sobetsu Study

島本 和明, MD, PhD

札幌医科大学 学長

札幌医科大学内科学第二講座で継続中の端野・壮瞥町研究は、1976年に北海道オホーツク海沿岸に位置する常呂郡端野町（現在の北見市端野）と北海道南西部の洞爺湖に面する有珠郡壮瞥町において開始された。本研究の目的は、高血圧、糖尿病、肥満などの代謝性危険因子と心血管疾患の発症に関する疫学的病態解明である。

両町は同じ北海道内にあり、農業を基盤産業とし、研究当初は同様の人口構成であったが、自然環境の差違は大きく、特に2月の室外平均気温は端野町-14°C、壮瞥町-6°Cである。研究は、この気温差を含む環境の差違が高血圧や心血管疾患の発症に影響を与えるか否かを検討することも目的の1つであった。しかしその後の検討により気温などの環境の影響よりも、肥満や生活習慣が高血圧や糖尿病さらには循環器疾患の発症に大きく影響していることが判明し、以後高血圧や糖尿病といった心血管疾患の危険因子となる生活習慣病と循環器疾患発症との関連を中心に検討してきた。健診は毎年続けられ、今までの34年余りにわたって継続されている。

今回は、本コホート研究から得られた多くの成果の中から、高血圧、メタボリックシンドローム(Mets)に関する成績を紹介する。

年代別の高血圧、MetSの頻度について端野・壮瞥町研究の成績をみると、高血圧、MetSの頻度は男女とも年齢と共に増加し、特に女性においては若年の間は極端に少なく、50年代から増加して60歳代では男性に近い頻度となっていた。Mets全体の頻度としては、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常の治療者も含むと、40歳以上の男性で約26.4%、女性で8.8%であり、男性の4人に1人、女性の10人に1人がMetSであるという国民健康・栄養調査の成績と同様の結果であった。

MetSの病態としては内臓脂肪の蓄積からインスリン抵抗性状態が引き起こされ、また脂肪細胞から分泌される種々のサイトカイン（アディポサイトカイン）の影響により、高血圧高値、糖尿病、脂質代謝異常が集積していくが、実際に現在の日本の基準による腹部肥満がどの程度高血圧や糖尿病の発生に影響を与えるのかについて端野・壮瞥町のデータより検討している。

日本の腹囲基準によって判定された腹部肥満の糖尿病発症リスクに関する検討では、1994年の健診受診者を対象に、糖尿病者を除く集団で、腹囲径が男性85cm以上、女性90cm以上を腹部肥満と判定し、腹部肥満群と非腹部肥満群で2003年あるいは2004年での糖尿病者の頻度を比較した。腹部肥満群では非腹部肥満群に比して糖尿病発症者は有意に高率であり、初年度の年齢、性別、収縮期血圧、総コレステロール値、喫煙の有無で調整したロジスティック回帰分析の結果、腹部

肥満の糖尿病発症に対する相対危険度は2.59であり、さらにbody mass index (BMI) ≥ 25 の肥満の有無で補正しても2.07と有意性を保持していた。このことから、腹部肥満が糖尿病発症の有意なリスクであり、BMIによる肥満よりも腹囲径によって判定される腹部肥満がより強く糖尿病発症に影響することが示された。

また同様の腹囲基準で判定された腹部肥満の高血圧発症リスクについても検討している。1994年の健診受診者を対象に、高血圧者を除く集団で、腹部肥満群と非腹部肥満群で2002年での高血圧者の頻度を比較した。その際、1994年から2002年での腹部肥満の判定の変化も検討を入れた。初年度は非腹部肥満でも2002年には腹部肥満になった者および初年度も2002年も腹部肥満群であった者では高血圧発症者は有意に高率であった。また初年度の年齢、性別、正常高値血圧(収縮期血圧 ≥ 130 mmHgかつ/または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg)、総コレステロール値、喫煙の有無で調整したロジスティック回帰分析の結果、初年度の腹部肥満の高血圧発症に対する相対危険度は2.33であり、1994年から2002年までの腹囲径の変化量も1.06と有意な説明変数として採択されたことから、腹部肥満は高血圧発症の有意なリスクであり、また初年度の腹部肥満の有無とは独立して腹囲径の増大が将来の高血圧発症の予測因子であることも示された。

端野・壮瞥町の住民健診で男性約14年追跡したデータでは、日本の基準によって判定されたMetSの心イベント（狭心症、心筋梗塞、心不全の発症および死亡）に対するリスクをみると、年齢、喫煙、総コレステロール値で補正後のオッズ比は1.87(0.87-4.00)であった。女性でもカットオフを80cmにすると2.31倍で有意になったが、90cmのカットオフでは相対危険度は3.28倍になるも有意ではなかった。女性の80cmがカットオフとの成績は久山町の成績と一致する。

端野・壮瞥研究は前向きのコホート研究であり、毎年の住民健診を基盤にデータの集積を行っている。本邦の高血圧・メタボリックシンドロームの疫学として貴重な成績を集積しているが、今回は、その詳細を紹介する。

Blood Pressure Variability: Emerging Role in Risk Assessment and Therapeutics

Suzanne Oparil, MD

Professor of Medicine, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama

How, when and where to measure blood pressure (BP) in order to diagnose hypertension, determine the need for treatment, and assess whether the treatment is working is a matter of major concern to health care providers. By convention, and dictated by practical considerations, the BP value that is generally used to make clinical decisions and determine prognosis is the patient's "usual" BP, based on multiple clinic readings (1,2). More recently, addition of home BP measurements and ambulatory BP monitoring (ABPM) has enhanced the precision of BP assessment over time and refined our ability to use BP to assess prognosis. These approaches have focused on arriving at a patient's mean systolic or diastolic BP over some period of time and have dismissed BP variability as a biologically and clinically unimportant artifact (3-7). Guidelines recommend that patients with variable clinic BP be assessed by 24-hr ABPM or self-measurement at home, or both, but only to smooth out the variability in order to obtain a more reliable measure of the patient's usual BP (3,8,9). Variability in home and ABPM readings, visit-to-visit variability in clinic BP and transient fluctuations in BP in response to specific stimuli, e.g. stress, pain or postural changes, are not generally thought to predict future cardiovascular events or mandate treatment in the same way as elevation in usual BP.

Intriguing new data have challenged the notion that BP variability has little impact on cardiovascular risk. Data from the Stroke Prevention Research Unit at Oxford emphasize that there is a striking relationship between BP variability and stroke. These data showed that within individual visit-to-visit variability in systolic BP (SBP) is increased in cohorts at high risk of stroke, i.e., those with established cerebrovascular disease or previous transient ischemic attack (TIA) or stroke, is reproducible within individuals over time, and is a powerful predictor of stroke independently of mean SBP (3, 10-15). Evidence from randomized controlled trials of antihypertensive treatment and of secondary stroke prevention, including the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) (16, 19), the Medical Research Council (MRC) trial of the treatment of hypertension in older adults (17) and the UK-TIA trial (18) also support the thesis that, independent of mean systolic BP, treatments that effect the greatest reduction in BP variability are associated with the greatest reductions in risk.

A systematic review and meta-analysis of data from 389 randomized controlled trials of antihypertensive treatment carried out by the Oxford group queried whether inter-individual BP variability could account for some of the unexplained differences between drug classes in stroke prevention (20). Calcium channel blockers (CCBs) were associated with the greatest reduction in SBP variability compared to placebo or to other drug classes; diuretics were associated with greater reductions in variability than angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs) or beta blockers (BBs). There was a significant reduction in risk of stroke during follow-up in treatment groups (CCBs and diuretics) that had less variability in SBP despite only a

slight reduction in mean SBP. Thus, drug class effects on inter-individual variability in SBP appeared to account for differences in risk of stroke independently of effects on mean SBP. In contrast to stroke, reduction in mean SBP, but not inter-individual variability in SBP, was related to risk of myocardial infarction, heart failure and cardiovascular mortality. Data on within-individual visit-to-visit BP variability were not available for this analysis, but a collaborative analysis of individual patient data from randomized controlled trials of antihypertensive treatment is in progress.

In addition, increased variability, assessed by 24-hr ABPM, has been associated with increased risk of developing target organ damage and cardiovascular events (21). Robust longitudinal data from the population based Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study assessed the prognostic value of office, home and 24-hr ABP over a 148 month follow-up period (22, 23). Office, home and ABP values were all significantly and positively related to risk of mortality, but the slope of the relationship was greater for ABP than home BP and for home BP than office BP. Further, compared to participants with normal office and 24-hr ABP, the risk of cardiovascular death was increased in those with selective office BP elevation (white coat hypertension), selective 24-hr ABP elevation (masked hypertension), and elevation in both office and 24-hr ABP. SBP was superior to diastolic BP, and night BP was superior to day BP in predicting death. Overall, the PAMELA experience underscores the added value of out of office BP measurement in assessing BP variability and predicting cardiovascular and non-cardiovascular fatal events.

In summary, BP variability is of great potential importance in a variety of areas, including diagnosis of "hypertension," risk prediction, decision to treat, choice/dose and combination of agents, and development and safety testing of new agents. However, the best way to quantify BP variability in everyday clinical practice remains a research question. Development of an everyday test for BP variability that is inexpensive and easy to implement is an important unmet need, as are mechanistic studies to define the pathogenesis of BP variability.

References

- Chobanian AV, et al. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-1252.
- Mancia G, et al. *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-1187.
- Rothwell PM. *Lancet*. 2010; 375: 934-948.
- Klungel OH, et al. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53: 1158-1163.
- Turner MJ, et al. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 85-91.
- Marshall T. *BMJ*. 2004; 328: 933.
- Keenan K, et al. *BMJ*. 2009; 338: b1492.
- Pickering TG, et al. *Circulation*. 2005; 111: 697-716.
- O'Brien E, et al. *J Hypertens*. 2005; 23: 697-701.
- Rothwell PM, et al. *Lancet Neurol*. 2010; 9:469-480.
- Howard SC, et al. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 1084-1091.
- Cuffe R, et al. *Stroke*. 2006; 37: 2776-2783.
- Howard SC, et al. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28: 331-340.
- Cuffe RL, et al. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19 (suppl 2): 51.
- Rothwell PM, et al. *Lancet*. 2010; 375: 895-905.
- Dahlöf B, et al. *Lancet*. 2005; 366: 895-906.
- MRC Working Party. *BMJ*. 1992; 304: 405-412.
- Farrell B, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; 54: 1044-1054.
- Poulter NR, et al. *Lancet*. 2005; 366: 907-913.
- Webb AJ, et al. *Lancet*. 2010; 375: 906-915.
- Sander D, et al. *Circulation*. 2000; 102: 1536-1541.
- Sega R, et al. *Circulation*. 2005; 111: 1777-1783.
- Mancia G, et al. *Hypertension*. 2006; 47: 846-853