

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670313

研究課題名(和文) 家庭血圧計を用いた血圧日内変動測定の妥当性検証と予後予測能の検討

研究課題名(英文) Measurement of circadian blood pressure variation using a home blood pressure monitoring device

研究代表者

田原 康玄 (tabara, yasuharu)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：00268749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧は脳卒中や心筋梗塞などのリスク因子となる。血圧は、一般に睡眠時には10～20%程度低下するが、夜間降圧の消失、あるいは逆に上昇することは、高血圧とは独立した循環器疾患のリスク因子となる。夜間血圧の測定には専用の機器が必要であり簡便に測定できない。しかし、本研究では、指定した時間に血圧を測定できる家庭血圧計を用いることで、夜間血圧を簡便に評価できることを示した。血圧には食塩摂取量や季節などが影響し、日間差も多いため、一般的な血圧計を用いて繰り返し測定できれば、血圧日内変動の異常を精度良く捉えられるようになり、循環器疾患の予防をさらに前進させる。

研究成果の概要(英文)：Hypertension is a strong risk factor for stroke and myocardial infarction. Because blood pressure (BP) decreases 10 to 20 % during sleep in general, disappearance of nocturnal BP dipping, as well as BP rising during sleep, has been considered as an independent risk factor for the cardiovascular outcomes. Although measurement of nocturnal BP requires ambulatory BP monitoring device, we clarified that nocturnal BP could be easily measured using a commercially available automatic cuff-oscillometric device with a built-in timer programmed to measure BP at 0, 2, and 4 o'clock. We determined sleep BP by analyzing a data of wrist-worn activity sensor, and calculated nocturnal BP change by comparing with mean of evening and morning BP. Because office BP, as well as nocturnal BP change, was affected by several factors such as salt loading, and ambient temperature, repeated measurement of nocturnal BP by the simple way might help to precise assessment of nocturnal BP variations.

研究分野：疫学

キーワード：家庭血圧 日内変動 動脈硬化 認知機能

1. 研究開始当初の背景

血圧変動性の増加は、高血圧と独立して心血管系疾患リスクと関連することが報告されてきた。これまでの当該領域研究では、短期的変動（起立性血圧調節障害等）と長周期変動（主に日内変動）に関する検討が多いが、いずれの場合も変動性の増加がリスクとなることが、ほぼコンセンサスとなっている。しかし、研究レベルでは多くのエビデンスが蓄積されているものの、血圧変動性の評価を実臨床に応用するまでには至っていない。また、日内変動の測定は、高血圧患者における降圧薬の持続性をみる上でも重要であり、ABPMが保険適用となったものの、測定やデータ処理の煩雑さから、十分に普及しているとは言いがたい。

我が国では、戦後、高血圧という概念が普及し、血圧測定が一般化した。近年では家庭血圧の意義が確立され、広く普及しつつある。そのような中で、より簡便に血圧日内変動を評価する方法を確立し、かつその測定値に臨床疫学的意義づけを行うことは、個人の血圧の全体像を理解し、高血圧患者における治療効率を高める上で、残された砦といえよう。

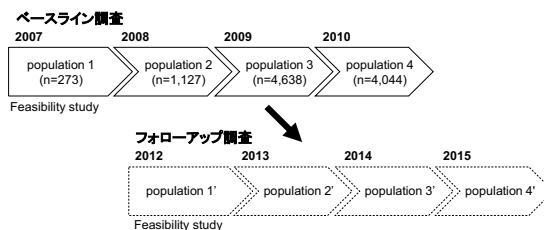
近年、あらかじめ指定した時刻に血圧を自動で測定できる家庭血圧計が開発された。この機器を用いれば、簡便に血圧日内変動を捉えることが出来るようになり、臓器障害のリスク評価にも革新をもたらすことが期待される。

2. 研究の目的

睡眠時の数回の測定値から評価した夜間血圧の異常が、心血管系疾患リスクとなり得ることを、家庭血圧・随時血圧・中心血圧、ならびに起立性血圧変化と比較しつつ明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

申請者らが、滋賀県長浜市の地域住民を対象に行っているコホート研究（ながはま0次コホート研究）の参加者約1万人を対象とした。当該研究は、平成19年に開始され、第1期調査（平成22年まで）で10,082人の参加者を得た。平成24年からの第2期調査では、同じ1万人を対象に再調査を行っており、本研究に必要なデータは第2期調査で収集した。



コホートでのフィールドワーク（0次健診）において、随時血圧・中心血圧・起立性血圧変化の測定を行った。測定は中心血圧計（HEM-9000AI）を用いて行い、安静時血圧（随時血

圧・中心血圧）は座位にて2回測定した。起立性血圧変化は、座位からの起立1分後と3分後に計測した。

夜間血圧（就寝中の血圧）の測定は、対象者にはタイマーを内蔵した家庭血圧計（HEM-7080IC）を貸与し、カフを巻いた状態で就寝することで測定を依頼した。血圧計は、予め0、2、4時に自動で計測するように設定した。測定は5日間行い、対象者に記入を依頼した睡眠日誌と、同時に貸与した腕時計型の活動度計（アクチウォッチ）の記録とから、血圧計に記録された血圧のうち睡眠時の値のみを確実に抽出した。

同じ血圧計を用いて、家庭血圧（朝・晩）の測定も依頼した（7日間）。家庭血圧の測定は、日本高血圧学会のガイドラインに従った。具体的には、朝の血圧は起床後1時間以内、排尿後、服薬前、座位で数分の安静後に測定するように依頼した。晩の血圧は、就寝前に同様に測定するように依頼した。



対象者には酸素飽和度モニタも貸与し、睡眠時無呼吸を評価した。測定は、家庭血圧測定期間中の3晩で行うように依頼した。夜間血圧に加えて、調査時に測定した安静座位の随時血圧、中心血圧、起立性血圧変化との関連を検討する予定である。

その他の臨床情報は、0次健診時に収集した値を活用した。長浜市の気象情報は、気象庁のホームページから入手した。

4. 研究成果

ながはま0次コホートの第2期調査で、約1万人分のデータセットを構築した。このうち家庭血圧測定を希望した約9割の対象者に血圧計を貸与し、うち適切に測定できた値のみを解析に用いた。

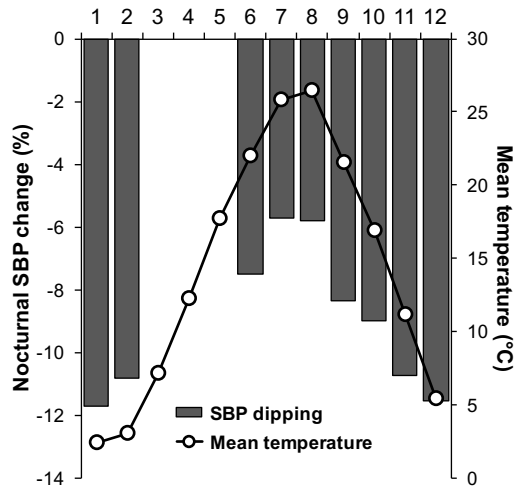
データクリーニングを終えた27年度までのデータを用いた検討（一晩の就寝前、睡眠中、起床時測定が全て揃っていた4,792例を対象とした解析）では、朝・晩の家庭血圧に比して有意に低い睡眠時血圧を観察した（就寝前収縮期血圧 122 ± 16 、睡眠中 113 ± 15 、起床時 127 ± 18 mmHg）。

平均の睡眠時降圧度は収縮期血圧が -10.8 ± 10.5 mmHg、拡張期血圧で -7.5 ± 7.3 mmHgであった。この降圧度には強い季節差が観察され（下図）、各季節の平均値は夏： $-5.8 \pm 7.8\%$ 、春・秋： $-8.2 \pm 7.5\%$ 、冬： $-11.0 \pm 7.7\%$ であった。

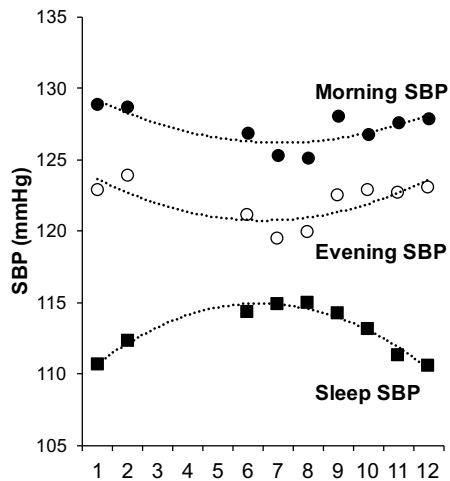
睡眠時血圧測定初日の気温との比較では、

最高気温 ($r=0.242$, $p<0.001$)、最低気温 ($r=0.253$, $p<0.001$)、平均気温 ($r=0.253$, $p<0.001$)のいずれも夜間降圧度と有意に関連した。

これら一連の結果は、血圧日内変動とアウトカムとの関連を検討するためには、季節差を十分に考慮する必要性を明示している。これまでも、少数例での検討では夜間降圧度に季節変動があることが示唆されてきたが、このような明らかな相関を示した報告はなく、多数例を対象とする本研究ならではの成績といえる。



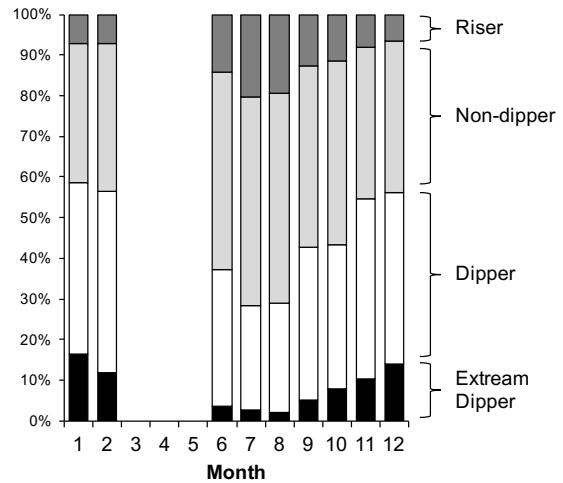
このように睡眠時の降圧度に季節が生じた背景には、従来から知られているように、随時血圧が夏期では低いことに加えて、夜間血圧が夏期で高まることが関連していた (下図)。



血圧日内変動は extreme dipper (20%以上低下)、dipper (10~20%低下)、non-dipper (0~10%低下)、riser (上昇) に分類される。対象者全体での頻度は、extreme dipper が 6.5%、dipper が 34.7%、non-dipper が 45.2%、riser が 13.6%であった。

夜間降圧度に季節差が存在したため、必然的に降圧度分類にも季節差が認められた (下図)。夏期では riser の頻度が高く、逆に冬期では extreme-dipper の頻度が高値であった。

Riser が予後不良であるとする成績が多いが、冬季と夏期では riser の頻度が大きく異なるため、アウトカムとの関連にも差があることが考えられた。しかし、本研究では、日内変動パターンと臓器障害のサロゲートマーカーである頸動脈肥厚との間に関連が認められなかったため、この仮説については十分に検証できなかった。



夜間降圧度と臨床情報との関連を下表にまとめた。起床時の血圧が降圧度と最も強く関連し、夜間の降圧度に比例して起床時の血圧は高値を示した。

	Extreme-dipper	Dipper
Age (years)	62.1 ± 11.6	59.1 ± 12.0
Sex (men, %)	31.3	28.9
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 3.2	22.6 ± 3.3
Alcohol consumption (Go/week)	4.6 ± 9.0	3.6 ± 7.7
Antihypertensive medication (%)	29.3	25.3
SBP Awake (mmHg)	136 ± 17	128 ± 16
SBP Sleeping (mmHg)	104 ± 12	110 ± 13
Nocturnal dipping (%)	-23 ± 3	-14 ± 3
DBP Awake (mmHg)	79 ± 10	76 ± 10
DBP Sleeping (mmHg)	60 ± 8	64 ± 8
Nocturnal dipping (%)	-24 ± 6	-15 ± 6
BNP (pg/ml)	20.2 ± 16.1	20.0 ± 18.7
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	77.3 ± 14.8	77.2 ± 13.5

	Non-dipper	Riser	p
	58.1 ± 12.4	60.0 ± 12.6	<0.001
	32.5	35.0	0.018
	22.1 ± 3.3	21.6 ± 3.1	<0.001
	3.4 ± 6.9	3.4 ± 6.8	0.067
	23.7	23.2	0.122
	122 ± 16	118 ± 16	<0.001
	115 ± 15	123 ± 17	<0.001
	-6 ± 3	5 ± 5	<0.001
	73 ± 10	70 ± 10	<0.001
	67 ± 9	71 ± 10	<0.001
	-7 ± 6	2 ± 8	<0.001
	21.7 ± 20.8	24.7 ± 23.6	<0.001
	77.3 ± 14.2	76.0 ± 14.1	0.197

安静時血圧以外では、血中の B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 濃度が夜間降圧度と関連した。BNP は腎機能 (eGFR) とも関連したが、夜間降圧度と BNP との関連は腎機能とは独立であった。

以上の成績を踏まえて、夜間の降圧度と独立して関連する因子を、多変量回帰分析で検討した。夏期、春秋期、冬期で対象者の特性がやや異なり、夏期に測定した群は高齢であり

(夏期:60.7±11.5歳、春秋期 59.9±12.0歳、冬期:56.0±12.8歳、 $p<0.001$)、降圧薬の服用率が高値であったが(夏期:28.4%、春秋期:24.9%、冬期:19.9%、 $p<0.001$)、BMI ($p=0.057$)や性別 ($p=0.133$)に差は見られなかった。加えてBNP濃度にも季節差が認められたが(夏期:24.5±22.8、春秋期:21.0±18.9、冬期:18.7±18.6 pg/ml、 $p<0.001$)、これら因子の調整後も季節は夜間血圧と正に相関し(冬期対春秋期:回帰係数=1.409、標準回帰係数=0.045、 $p=0.003$;冬期対夏期:回帰係数=1.825、標準回帰係数=0.055、 $p<0.001$)、起床時の血圧と負に関連し(冬期対春秋期:回帰係数=-2.484、標準回帰係数=0.074、 $p<0.001$;冬期対夏期:回帰係数=-5.221、標準回帰係数=-0.148、 $p<0.001$)、結果として夜間降圧度と有意な正の関連を示した(下表)。この関連は、拡張期血圧についても同様であった(冬期対春秋期:回帰係数=1.775、標準回帰係数=0.093、 $p<0.001$;冬期対夏期:回帰係数=3.970、標準回帰係数=0.199、 $p<0.001$)。

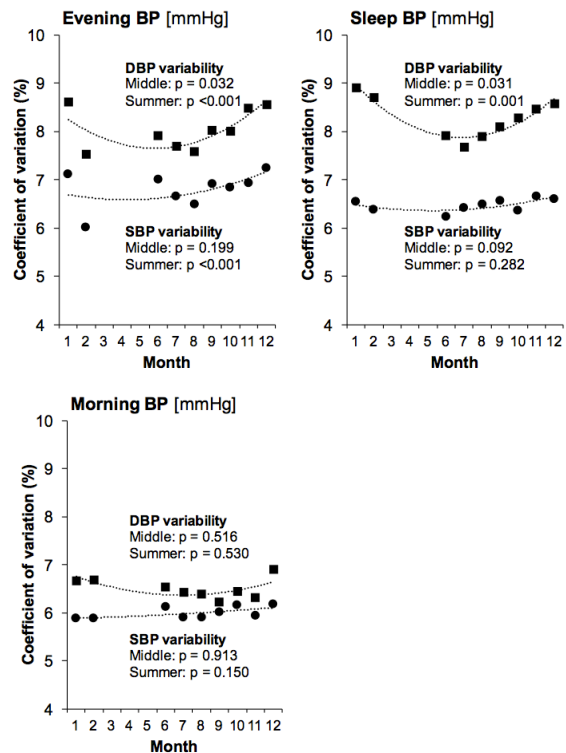
	Linear regression analysis		
	Nocturnal SBP dipping (%)		
	Coefficient	β	p
Age (years)	0.007	0.011	0.525
Sex (men)	1.813	0.106	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.048	0.020	0.191
Awake SBP (mmHg)	-0.163	-0.340	<0.001
Antihypertensive medication	0.629	0.034	0.021
Alcohol consumption (Go/week)	-0.039	-0.036	0.014
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.006	-0.011	0.479
BNP (pg/ml)	0.033	0.084	<0.001
Home BP monitoring		Reference	
Winter			
Middle	2.535	0.156	<0.001
Summer	4.465	0.263	<0.001

多項ロジスティック回帰分析の結果では、extreme-dipperを基準とした場合、季節の影響はriserで最も強く、次いでnon-dipper、dipperであった(下表)。

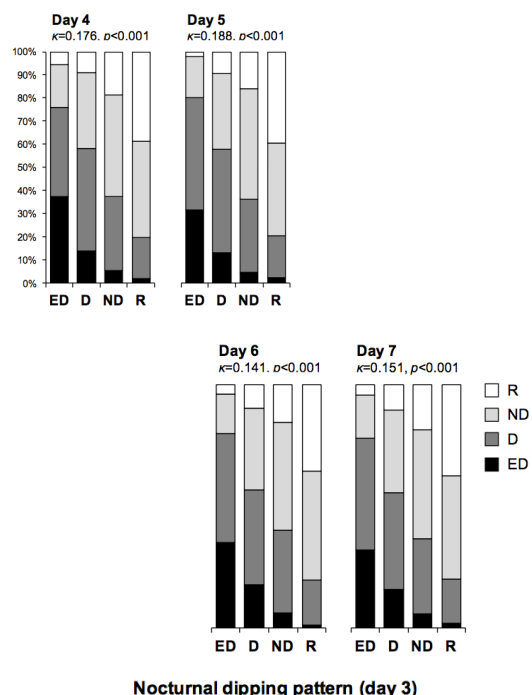
	Multinomial logistic regression analysis					
	Dipper		Non-dipper		Riser	
	Coefficient	p	Coefficient	p	Coefficient	p
Age (years)	-0.020	0.003	-0.022	0.001	-0.003	0.677
Sex (men)	0.177	0.275	0.649	<0.001	0.933	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.046	0.029	0.046	0.036	0.027	0.301
Awake SBP (mmHg)	-0.026	<0.001	-0.055	<0.001	-0.083	<0.001
Antihypertensive medication	0.058	0.705	0.189	0.228	0.226	0.219
Alcohol consumption (Go/week)	-0.015	0.068	-0.025	0.003	-0.026	0.013
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	-0.007	0.172	-0.007	0.160	-0.009	0.117
BNP (pg/ml)	0.006	0.161	0.013	0.002	0.016	<0.001
Home BP monitoring		reference		Reference		Reference
Winter						
Middle	0.662	<0.001	1.100	<0.001	1.292	<0.001
Summer	1.097	<0.001	1.871	<0.001	2.329	<0.001

血圧の日間変動性が季節によって異なることが、夜間降圧度の季節差を生む因子である可能性を検討した(下図)。晩の血圧と夜間の拡張期血圧の日間変動(変動係数)は夏期に

低い傾向を示したが、変動係数は夜間の降圧度の独立した因子とはならなかった(晩の収縮期血圧変動係数 $p=0.585$ 、夜間の収縮期血圧変動係数 $p=0.973$)。

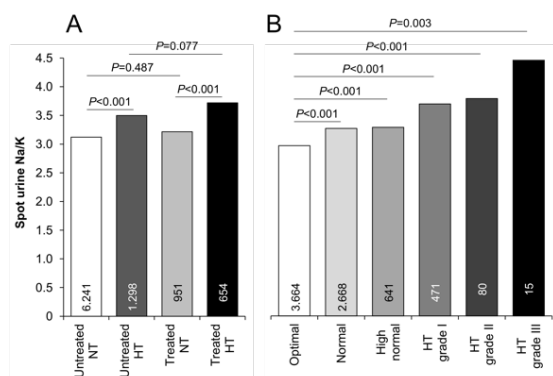


夜間降圧度の再現性について検討した(下図)。再現性は高くなく、測定初日を基準とした場合の一致度(κ 係数)は、2日目0.176、3日目0.188、4日目0.141、5日目0.151であった。同一対象者で連続して日内変動を測定し、その一致度を示せたことも、大規模集団を対象とした本研究ならではの成績である。



Nocturnal dipping pattern (day 3)

血圧は食塩摂取量の影響を受け、高血圧群や治療下非コントロール群では食塩摂取量が高値であった（下図）。



夜間降圧度にはBNPが関連することも明らかにしたが、その背景には食塩感受性による体液貯留の亢進があることが、文献学的に裏付けられる。すなわち、起床時だけでは不足する圧利尿を就寝時まで持ち越すことが、夜間血圧の上昇であることを間接的に示した。

このように、血圧日内変動には様々な因子が影響するため、従来のようにABPMを用いた1日限りの測定では、血圧変動を正確に評価できるとは言い難い。本研究で示したように、一般的な家庭血圧計を用いて繰り返し夜間血圧を測定すれば、測定誤差の影響を相対的に低下させることが可能となり、精度の高いリスク評価につながる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 3 件）

1. Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, Miyake M, Akagi-Kurashige Y, Oishi M, Yoshikawa M, Kimura Y, Tsujikawa A, Takahashi Y, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Nakayama T, Matsuda F, Yoshimura N; Nagahama Study group. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens.* 2015; 33:323-9.
2. Tabara Y, Takahashi Y, Kumagai K, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi M, Muraoka Y, Tsujikawa A, Gotoh N, Terao C, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Yoshimura N, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Descriptive epidemiology of spot urine sodium-to-potassium ratio clarified close relationship with blood pressure level: the Nagahama study. *J Hypertens.* 2015; 33:2407-13.
3. Tabara Y, Takahashi Y, Stoh K, Kawaguchi T, Kosugi S, Nakyama T, Matsuda F, and the Nagahama study group. Prognostic significance of spot urine Na/K for longitudinal changes in blood

pressure and renal function: The Nagahama Study. *Am J Hypertens.* 2017. In press.

〔学会発表〕（計 2 件）

1. 田原康玄・ながはまスタディーグループ. 中心血圧は上腕血圧よりも網膜血管の狭小化に強く関係する～ながはまスタディ. 第 38 回日本高血圧学会総会. 2015 年 10 月 9～11 日. 松山.
2. 田原康玄・ながはまスタディーグループ. 高血圧リスク因子としての随時尿ナトリウムカリウム比の有用性. 第 39 回日本高血圧学会総会. 2016 年 9 月 30 日～2 日. 仙台.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕（計 0 件）

〔その他〕

<http://zeroji-cohort.com>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田原康玄 (Yasuharu Tabara)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：00268749

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし