

血圧変動性の意義

The importance of blood pressure variability

畔上 達彦*

慶應保健研究, 37(1), 105-110, 2019

要旨：家庭血圧測定，24時間自由行動下血圧測定の普及に伴い，臨床の場において血圧変動性を捉える機会が増え，血圧変動性の臨床的意義が注目されるようになってきた。しかし，血圧変動の評価方法は，評価する指標（標準偏差，変動係数など），周期（日内，日間，受診間など），測定方法（自由行動下血圧，家庭血圧，診察室血圧）によって異なり，統一された評価基準は設けられていない。これまでに，さまざまな横断研究，縦断研究において，血圧変動と心血管疾患との関連性が検討され，いずれの評価周期においても両者の関連が示唆された。一方で，血圧の絶対値と比して，変動がリスク層別化に寄与する影響が小さい点や，観察集団によっては血圧変動と心血管疾患との関連性が見出せない点などが指摘されている。したがって，血圧変動性の評価を，リスク層別化以外にどのような目的で利用するか，どのような集団を対象に評価すべきか，どの評価方法が適切かなど，さらなる検討が必要であり，今後，実臨床へ活かすための知見の集積が望まれる。

keywords：血圧，変動，高血圧，心血管疾患

Blood pressure, Variability, Hypertension, Cardiovascular disease

はじめに

高血圧の有病率は高く，平成29年国民健康・栄養調査報告によると，30歳以上の日本人男性の62.8%，女性の45.7%が高血圧と判定される¹⁾。高血圧は心血管疾患死亡の最大のリスク因子であり，本邦で高血圧に起因する死亡者数は喫煙に次いで多く，年間約10万人と推定される²⁾。また，血圧水準と心血管疾患死亡との間には，段階的かつ連続的な正相関が見られ，高血圧のみならず正常高値血圧（収縮期血圧120-129mmHgかつ拡張期血圧80mmHg未満），高値血圧（収縮期血圧130-139mmHgかつ/または80-89mmHg）も心血管疾患死亡のリスク因子となる³⁾。

血圧の絶対値が心血管疾患に及ぼす影響は，100年以上も前から認識されていたが，近年，家庭血圧計や24時間自由行動下血圧測定（ABPM）の普及に伴い，血圧の変動性と心血管疾患との関連性についても，その重要性が相次いで報告されている。本稿では，血圧変動性について，評価方法と臨床的意義につき解説する。

血圧変動性とは

家庭血圧や診察室血圧の変動は，日常臨床でしばしば経験され，変動の周期により，短期（日内），中期（日間），長期（受診間，週間，月間，季節間，年間）に分けられる（表1）。血圧は，食事，運動，ストレス，睡眠，気温変化など，

*慶應義塾大学保健管理センター

（著者連絡先）畔上 達彦 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

様々な要因で変動し、以前は血圧変動を測定時の「ノイズ」として捉えていた時期があったが、近年はその臨床的意義が認識されつつある。血圧変動は、SD (standard deviation), CV (coefficient of variation), ARV (average real variability), VIM (variation independent of the mean), RMSE (root mean squared error) 等の指標にて評価される。

SDを平均値で除したCVは、データの分布幅を示す古典的な指標で、多くの臨床研究で利用されているが、平均値（血圧値）の影響を受ける。一方、平均値とは独立した指標として考案されたVIMは、平均値の影響を小さくするため、曲線回帰によって導出された指数で平均値を累乗してから、SDを除した値であるが、対象集団ごとに数値が異なるため、集団同士の直接比較に用いることはできない⁴⁾。ARVは前回測定値との差の絶対値を平均化したもので、測定の順番（時間軸）を考慮しているが、血圧値による影響を受けやすい。RMSEは回帰モデルの誤差を評価する指標で、実測値と予測値との差の二乗を平均して平方根をとったものである。臨床研究では、これらの指標を用いて変動性を評価しているが、実際にこれらが真の血圧変動性を反映しているか、どの周期・変動

指標を用いて評価すべきか等、実臨床で活用するためにはさらなる検討が必要である。

短期血圧変動

短期変動は、日内変動としてABPMで評価されることが一般的であり、変動の要因としては、自律神経、動脈壁の硬化 (arterial stiffness)、液性因子 (アンジオテンシンII、一酸化窒素)、血液粘稠度、感情・ストレス、運動、睡眠、体位等が挙げられる。

縦断研究、横断研究において、血圧値とは独立して、日内変動と臓器障害の関連性が示されている^{5), 6)}。また、多施設コホート研究において、ABPMで評価したARVが、全死亡、心血管死亡の発生と正相関を示したが、一方でCox比例ハザードモデルにて血圧平均値にARVを追加しても、心血管イベント発症に対する寄与率は1%未満しか増加せず、リスク層別化の観点からはARVの有用性を疑問視する検討結果が示された⁷⁾。

健常人においても概日リズムとして血圧日内変動が見られ、夜間就寝中の血圧は、日中の覚醒時と比較して10-20%低下する (dipper)。夜間の血圧下降度が0-10%をnon-dipper, 20%以上をextreme-dipper, 逆に血圧上昇を

表 1 血圧変動の特徴, 要因, 関連する予後因子

	主な評価方法	特徴	変動の要因	関連する予後因子	予後因子に関する文献
短期変動	ABPMを用いた日内変動	予後不良因子として広く知られているnon-dipper, モーニングサージを評価することができる	自律神経 arterial stiffness アンジオテンシンII 一酸化窒素 血液粘稠度 感情・ストレス 運動・睡眠・体位	全死亡 心血管死亡 脳梗塞発症	5), 6), 7), 8), 9), 10), 11)
中期変動	家庭血圧を用いた日間変動	降圧薬の調整や治療アドヒアランスの確認に有用である	行動 (就業など) ストレス 降圧薬 服薬アドヒアランス	臓器障害 (心, 血管, 腎) 心血管病発症 脳卒中による死亡	14), 15), 16)
長期変動	診察室血圧を用いた診察間血圧変動	データの収集が簡便であるが、真の血圧変動を反映しているかは不明である	arterial stiffness 気候・季節	脳卒中発症	4), 19)

示す場合をriserと呼んでいる。non-dipper型を示す場合には、dipper型よりも心血管疾患や無症候性脳梗塞の発症が多く^{8), 9)}，同様に早朝の血圧上昇（モーニングサージ）は全死亡、心血管疾患・脳梗塞の発症リスクとなる^{10), 11)}。

中期血圧変動

中期変動は、家庭血圧を用いた日間変動として捉えることが多い。変動の要因は十分に解明されていないが、行動、ストレスが関与している可能性がある。例えば、平日と週末では、平日の日中の血圧が明らかに高く、就寝中や家庭での血圧は平日と週末とで同等であることから、就業中の行動や精神的な要因が血圧上昇に寄与していると考えられる¹²⁾。一方、縦断研究において、家庭血圧測定は降圧薬の調整や治療アドヒアランスの確認に有用であることが報告された¹³⁾。また、横断研究では、日間変動が血圧値に関わらず、心、血管、腎などの臓器障害を反映することが報告され¹⁴⁾，コホート研究では、日間変動が心血管病発症¹⁵⁾や脳卒中による死亡の発生¹⁶⁾に関連していた。

長期血圧変動

診察室血圧は臨床の場で入手可能な情報であり、長期血圧変動の評価に汎用されている。しかし、診察室という特殊な状況下での血圧値であり、日常での真の血圧変動を反映しているかは不明である。実際に、ABPMで評価した診察間の血圧変動は、診察室血圧で評価した変動よりも20-25%小さく、両者には弱い相関が見られるにすぎない¹⁷⁾。ABPMは日常生活の血圧値を反映しているが、ルーチンに行う検査ではないため、長期変動の評価方法については今後の検討課題と考えられる。

長期血圧変動に関連する因子として、arterial stiffnessが挙げられているが⁴⁾，これが要因なのか、結果なのかは明らかでない。また、血圧値は夏に低く、冬に高くなることが知られており¹⁸⁾，長期変動を季節（気候）変動の結果と

捉える考え方もある。

複数のコホート研究にて、診察間血圧変動が血圧平均値とは独立した脳卒中の予測因子となり得ることが報告された⁴⁾。また、降圧薬の差異が血圧変動に及ぼす影響が検討され、 β 遮断薬であるアテノロールは長期変動を増大させる一方、カルシウムチャネル拮抗薬であるアムロジピンは長期変動を軽減することで脳卒中発症抑制に寄与している可能性が示された¹⁹⁾。

実臨床への応用

血圧変動性に関しては、これまで、脳心血管病などの予後予測という観点からその有用性が数多く報告されてきたが、血圧変動データを実際の臨床にどのように活用するかは、今後の検討課題である。近年の論文報告から得られた知見を基に以下の1) 治療選択における有用性、2) 非高血圧者での意義、3) 特殊な状況下での有用性の観点から、血圧変動の実臨床における意義を検討する。

1) 治療選択における有用性

高血圧治療の新たな選択肢として、腎交感神経除神経術の有用性が検討されているが、除神経術に対する治療反応性には個人差が見られることから、除神経術の降圧効果を事前に予測する因子を明確にすることが今後の課題である。近年、血圧の日内変動が除神経術の降圧効果を予測する因子となり得ることが報告された²⁰⁾。血圧変動（ABPMを用いた夜間収縮期血圧のSDで、カットオフ12mmHgに設定）を利用することで、感度55%、特異度83%で、除神経術に対する治療反応性（6ヵ月後に血圧が20mmHg以上低下）を事前に予測することができた²⁰⁾。また、この予測能は、血圧平均値と組み合わせることで、より高い精度で治療反応性を予測しうることが示された²⁰⁾。

除神経術だけでなく、降圧薬に関しても、血圧変動データを利用して治療反応性を予測することができれば、各患者に最適な降圧薬

を提供することが可能となりうる。しかしながら、現時点では、血圧変動が、降圧薬の治療効果にどのような影響を与えるのかを検討した論文報告は見当たらない。一方で、これまでに、降圧薬の種類（クラス）による違いが、血圧変動に及ぼす影響を検討した研究は散見される^{19), 21)}。脳虚血発作後の患者では、脳卒中のリスクが高いため、安定した血圧値の維持が望まれるが、カルシウムチャネル拮抗薬と利尿薬を用いた降圧が、レニン-アンジオテンシン系抑制薬を用いた治療よりも、血圧変動を軽減させることが報告されており²¹⁾、今後、治療選択の際に参考となるかもしれない。

2) 非高血圧者での意義

非高血圧者においても、血圧値と心血管疾患死亡との間には、段階的かつ連続的な正相関が見られることが知られているが³⁾、血圧変動に関してはその臨床的意義が明確でない。長期変動に関しては、非高血圧者では変動が大きいほど、内頸動脈プラークが生じやすいことが報告されたが²²⁾、ハードエンドポイントについては報告により結論が分かれる。例えば、長期変動が大きいあるいは小さい場合に死亡リスクが高くなることが報告されたが²³⁾、心血管イベントに関しては、血圧値が心血管病発症と正相関を示す一方で、血圧変動は相関を示さなかった²⁴⁾。また、短期変動に関しては、変動が大きいほど、血管拡張機能が低いことが示されたが²⁵⁾、高血圧者で見られた短期変動と心血管死亡との相関が非高血圧者では見られなかった²⁶⁾。このように、現時点では、非高血圧者において、血圧変動は血圧値と比較して有用な予後予測因子とは言えず、今後実臨床にどのように応用していくかを検討する必要がある。

3) 特殊な状況下での有用性

高血圧患者では、血圧変動が予後や治療反応を予測しうる可能性が示されたが、高血圧以外の場合においても、血圧変動を実臨床で

活用することができるかもしれない。正常血圧の妊婦では、妊娠週数が経過するにつれて、診察間血圧変動は小さくなるが、一方で、妊娠高血圧症を発症した妊婦では、高血圧を呈する前（妊娠20週時点）の診察間血圧変動が大きく、その後も変動は小さくならない²⁷⁾。現時点では、血圧変動が妊娠高血圧症の発症をどの程度予測しうるか明確ではないが、今後の知見の集積により、有用な予測因子となることが期待される。

また、将来の高血圧発症を予測し、若年のうちに適切な保健指導を行うためには、小児期の血圧変動が有用となるかもしれない。多変量ロジスティック回帰分析にて、成人期（21-48歳）での高血圧発症要因を検討したところ、小児期の長期血圧変動は、標準回帰係数が0.086で、小児期の血圧値（0.372）と比較して小さいものの、独立した予測因子であることが示された²⁸⁾。小児では、血圧測定機が限られているものの、健康診断などの機会を利用し、血圧値と血圧変動を評価することができれば、将来の高血圧発症を予測する一助となりうる。

おわりに

血圧変動は、短期、中期、長期のいずれの評価周期においても、心血管疾患の発症に関連する可能性が示唆されている。一方で、血圧変動性の評価においては、評価方法の標準化がなされていない点、リスク層別化に対する寄与率の低さ⁷⁾、健常人で心血管疾患の発症や死亡と相関に乏しい点^{24), 26)}が指摘されており、これらの課題を明確にし、実臨床にどのように活用していくかが今後の重要な検討事項となる。

文献

- 1) 厚生労働省. 平成29年国民健康・栄養調査報告 2017.
<https://www.mhlw.go.jp/content/000451755.pdf>
(cited 2018-01-09).
- 2) Ikeda N, Saito E, Kondo N, et al. What has made the population of Japan healthy? *Lancet* 2011 ; 378 : 1094-1105.
- 3) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens res* 2012 ; 35 : 947-953.
- 4) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010 ; 375 : 895-905.
- 5) Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 1133-1137.
- 6) Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987 ; 5 : 93-98.
- 7) Hansen TW, Thijs L, Boggia J, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010 ; 55 : 1049-1057.
- 8) Verdecchia P, Porcellati C, Schillci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994 ; 24 : 793-801.
- 9) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001 ; 38 : 852-857.
- 10) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. 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.
- 11) Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010 ; 55 : 1040-1048.
- 12) Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, et al. Weekly variation of home and ambulatory blood pressure and relation between arterial stiffness and blood pressure measurements in community-dwelling hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 2005 ; 27 : 231-239.
- 13) Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension : the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 169-175.
- 14) Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension* 2011 ; 57 : 1087-1093.
- 15) Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, et al. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate : the Finn-Home Study. *Hypertension* 2012 ; 59 : 212-218.
- 16) Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis : the Ohasama study. *Hypertension* 2008 ; 52 : 1045-1050.
- 17) Mancia G, Facchetti R, Parati G, et al. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis : methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012 ; 30 : 1241-1251.
- 18) Sega R, Cesana G, Bombeli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998 ; 16 : 1585-1592.
- 19) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effect of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 469-480.
- 20) Gosse P, Cremer A, Pereira H et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation : The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension* 2017 ; 69 : 494-500.
- 21) Webb AJ, Wilson M, Lovett N, et al. Response of day-to-day home blood pressure variability by antihypertensive drug class after transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke* 2014 ; 45 : 2967-2973.
- 22) Li Y, Liu J, Wang W, et al. The association

- between within-visit blood pressure variability and carotid artery atherosclerosis in general population. PLoS One 2014 ; 9 : e97760.
- 23) Weiss A, Beloosesky Y, Koren-Moraq N, et al. Association between mortality and blood pressure variability in hypertensive and normotensive elders : A cohort study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2017 ; 19 : 753-756.
- 24) Schutte R, Thijs L, Liu YP, et al. Within-subject blood pressure level--not variability--predicts fatal and nonfatal outcomes in general population. Hypertension 2012 ; 60 : 1138-1147.
- 25) Liang M, Xu S, Luo S et al. Correlation between ambulatory blood pressure variability and vasodilator function in middle-aged normotensive individuals. Blood Press Monit 2017 ; 22 : 355-363.
- 26) Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, et al. High Short-Term Blood Pressure Variability Predicts Long-Term Cardiovascular Mortality in Untreated Hypertensives But Not in Normotensives. Am J Hypertens 2016 ; 29 : 806-813.
- 27) Kim SA, Lee JD, Park JB. Differences in visit-to-visit blood pressure variability between normotensive and hypertensive pregnant women. Hypertens Res 2019 ; 42 : 67-74.
- 28) Chen W, Srinivasan SR, Ruan L, et al. Adult hypertension is associated with blood pressure variability in childhood in blacks and whites: the bogalusa heart study. Am J Hypertens 2011 ; 24 : 77-82.