

夜間血圧非下降型を示す高血圧患者の血行動態の日内変動-直接法による連続的血行動態解析法を用いての検討-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9411

夜間血圧非下降型を示す高血圧患者の血行動態の日内変動

—直接法による連続的血行動態解析法を用いての検討—

金沢大学医学部医学科内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

高 桑 浩

夜間血圧非下降型を示す高血圧患者の心血行動態の日内変動の特徴ならびに機序を明らかにするために、直接法による連続的血行動態解析を行なった。軽・中等症の本態性高血圧症患者45例および副腎腺腫による原発性アルドステロン症患者13例を対象とし、正塩食(食塩12 g/日)下にてテレメータ法による無拘束観血的血圧モニタリングを施行した。夜間収縮期血圧の平均値が昼間収縮期血圧の平均値の10%以上下降するものをdipper(夜間血圧下降型)、10%未満のものをnon-dipper(夜間血圧非下降型)と定義した。また、原発性アルドステロン症のnon-dipper 6例については、減塩食(2 g/日)に変更し、1週間後に再度血圧モニタリングを行なった。一回拍出量はWesselingらにより考案されたpulse contour(脈波輪郭)解析法により算出し、色素希釈法による測定値で校正した。両測定法による心拍出量は、互いに有意な相関を示した($r=0.95$, $p<0.01$)。圧反射感受性(baroreflex sensitivity, BRS)は、自然変動について心拍周期の変化度を収縮期血圧の変化度で除して求めた。これらの血行動態の指標は30分毎に平均値を算出した。本態性高血圧症の26例がnon-dipperに分類された。昼間血圧は、dipperでは $149 \pm 4/87 \pm 3$ mmHgと、non-dipperの $147 \pm 3/82 \pm 2$ mmHgと有意差を認めなかった。夜間血圧は、dipperでは $131 \pm 3/77 \pm 2$ mmHgと有意に下降したが、non-dipperでは $145 \pm 3/80 \pm 2$ mmHgと不変であった。心係数、一回拍出係数の夜間の低下率は、non-dipperではそれぞれ $12.0 \pm 1.2\%$ 、 $-1.5 \pm 1.0\%$ とdipperの $17.5 \pm 1.4\%$ 、 $2.2 \pm 1.1\%$ より有意に小さかった。BRSは、dipperでは昼間 6.5 ± 0.6 より夜間 8.0 ± 0.7 ミリ秒/mmHg ($p<0.05$)、non-dipperでは昼間 5.1 ± 0.3 より夜間 6.4 ± 0.4 ミリ秒/mmHg ($p<0.05$)と両群ともに夜間に増加する日内変動を示した。しかし、昼間、夜間の平均値には両群間に差を認めなかった。原発性アルドステロン症では10例がnon-dipperに分類され、減塩により、昼間血圧は $158 \pm 6/90 \pm 4$ より $150 \pm 5/85 \pm 3$ mmHgへ、夜間血圧は $154 \pm 7/88 \pm 4$ より $140 \pm 6/78 \pm 4$ mmHgと夜間血圧のみが有意に下降した($p<0.05$)。減塩により、体重は 58.0 ± 2.1 より 56.6 ± 1.9 kgへ減少し、心係数の24時間平均値は 4.77 ± 0.54 より 3.83 ± 0.19 l/分/m²へ減少したが、心拍数、全末梢血管抵抗係数、BRSは変化しなかった。以上より、夜間血圧非下降型を示す本態性高血圧症では、夜間の心係数の低下が不十分であることが特徴であり、夜間降圧の障害の原因として夜間の体液量過剰、あるいは交感神経活性の不十分な抑制の関与が示唆された。前者の機序は、原発性アルドステロン症における夜間降圧の障害にも中心的役割をはたしていると推測された。

Key words ambulatory blood pressure monitoring, pulse contour analysis, non-dipper, hemodynamics, primary aldosteronism

24時間の自由行動下血圧測定により、健常人では昼間には身体活動、精神的ストレスなどにより血圧は上昇し、夜間には睡眠、安静とともに血圧が低下する日内変動が存在することが明らかとなっている¹⁾。しかし、高血圧患者のなかには夜間に血圧が低下しないまたは上昇する例がみられる。O'Brienら²⁾は、夜間の血圧下降度が少ない高血圧患者では脳血管障害の罹患率が高いことを報告している。Verdecchiaら³⁾は、夜間降圧度が平均昼間血圧の10%以上であるものをdipper(夜間血圧下降型)、10%未満であるものをnon-dipper(夜間血圧非下降型)と呼ぶことを提唱し、non-dipperでは左室肥大例が多いことを報告

した。これまでにnon-dipperの頻度が高い病態として、脳血管障害⁴⁾、左室肥大³⁾、慢性腎不全⁵⁾などの臓器障害を有する本態性高血圧症、自律神経障害⁶⁾、発作性血圧上昇を伴う褐色細胞腫^{7,8)}ならびにクッシング症候群⁹⁾が報告されている。Schillaciら¹⁰⁾は、本態性高血圧症患者の大規模研究において、夜間降圧度は、年齢、日中の活動度、喫煙、糖尿病の有無、睡眠時間と関連すると報告している。しかし、夜間降圧が障害される機序についてはいまだ不明である。

血圧を構成する要素は、心拍出量と末梢血管抵抗であり、これらの日内変動の解析が、血圧日内変動の機序を血行力学的に

平成10年12月22日受付、平成11年2月22日受理

Abbreviations: BRS, baroreflex sensitivity; CI, cardiac index; CO, cardiac output; CODD, cardiac output measured with dye-dilution method; COPC, cardiac output measured with pulse contour method; CT, computed tomography;

解明する上で重要と考えられる。心拍出量の測定には、従来よりFick法、Swan-Ganzカテーテルによる熱希釈法、キューベットやイヤーピースを用いる色素希釈法¹¹⁾、さらに最近では、ドブラ心エコー法¹²⁾が非侵襲的な方法として用いられてきた。しかし、これらの測定法では安静時の測定は可能であっても、自由行動下の連続測定は不可能であった。

近年、心拍出量の測定にpulse contour (脈波輪郭) 解析法が用いられ、手術中および集中治療室での血行動態モニタに有用であると報告されている¹³⁾¹⁴⁾。これは動脈圧波形より一回拍出量 (stroke volume, SV) を求める方法で、Frank¹⁵⁾により初めて提唱され、Wesselingら¹⁶⁾により、心拍数、平均血圧の変化の相互作用による動脈インピーダンスの変化を考慮した補正式が考案された。本法による測定値は熱希釈法で求めた値とよく相関し¹⁴⁾、これにより直接法にて得られた動脈圧波形から一回拍出量の連続測定が可能となった¹⁶⁾。

また、圧反射感受性 (baroreflex sensitivity, BRS) は、心臓の自律神経調節の指標であり、副交感神経活性の減弱、または交感神経活性の亢進する状態では低下する。本態性高血圧症では正常血圧者と比較しBRSが低下していることが知られている¹⁷⁾。BRSの測定には、従来よりフェニレフリン (phenylephrine) やニトロプルシドナトリウム (sodium nitroprusside) などの血管作動物質の投与により血圧を変化させた際の心拍数の変化による評価が行われてきたが¹⁸⁾、標準化された方法はなく、また連続的解析は不可能であった。Bertinieriら¹⁹⁾は、連続血圧測定中の自然昇圧時または自然降圧時の心拍周期の変動からコンピュータ解析により、BRSを求める方法を考案した。本法は、フェニレフリン法と良好な相関を有することが示された²⁰⁾。今回、自由行動下において直接法により得られた動脈圧波形より血圧、心拍数の連続的解析に加え、pulse contour解析法を用いて血行動態を連続的に評価し、同時に、連続する血圧、心拍周期よりBRSを評価する解析プログラムを開発し、このシステムを用い、本態性高血圧症患者について血行動態の連続的解析を行った。

原発性アルドステロン症は、ミネラルコルチコイド過剰によりナトリウム再吸収が亢進し、食塩感受性高血圧を発症する。本症では種々の程度の夜間降圧の障害がみられるが²¹⁾²²⁾、その機序については十分に明らかにされていない。本研究では、原発性アルドステロン症での食塩摂取量を変化させた際の血行動態の日内変動の解析を併せて行い、non-dipperの血行動態の特徴を明らかにしようとした。

対象および方法

1. 対象

1. 本態性高血圧症患者の血行動態の連続的解析

1988年1月より1997年12月までの期間に、金沢大学医学部附属病院第一内科に入院し、以下に示す24時間血圧測定を施行した本態性高血圧症患者84例のうち、以下の除外基準を満たす症例を除く45例 (男24例、女21例) を対象とした。年齢は26～64歳、平均48.9歳であった。糖尿病、腎機能障害、起立性低血圧などの自律神経障害、甲状腺機能異常、不整脈など血

行動態に影響を与えると考えられる疾患の合併例およびWHO/ISH (国際高血圧学会) の高血圧病期分類 (1993年) ステージIIIの症例は除外した。また、行動記録表により、夜間睡眠障害を認めた症例は除外した。BRSは、65歳以上では急速に低下し、自律神経系の調節能を反映しなくなるため²³⁾、65歳以上の高齢者を除外した。全例に血液生化学検査、尿検査、胸部X線写真、心電図、眼底検査、内分泌学的検査を実施し、必要な場合には、副腎コンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT)、腎血管造影を加え、二次性高血圧を除外した。

2. 原発性アルドステロン症患者の血行動態の連続的解析

金沢大学医学部附属病院第一内科に入院した重症高血圧を除く原発性アルドステロン症のうち、手術後、病理組織学的に腺腫と確認された症例13例 (男2例、女11例; 平均 38.9 ± 1.7 歳) を対象とした。術前診断および重症度判定のため、血液生化学検査、尿検査、胸部X線写真、心電図、眼底検査、内分泌学的検査に加え、副腎CTおよび副腎静脈血サンプリングを行なった。副腎腺腫摘出術前に以下の検査計画に示す方法により、血行動態の日内変動を検討した。さらに同意の得られた6例 (男1例、女5例; 平均 41.3 ± 2.2 歳) については食塩制限を加えて再度血行動態を評価した。

II. 方法

1. 検査計画

入院の上、本態性高血圧症患者では、食塩12g食にて無拘束観血的血圧モニタリングを施行した。降圧薬は検査の2週間以上前より中止し、病院のスケジュールに従い、起床は午前6時、就寝は午後10時、食事は午前7時30分、午後0時、午後6時とした。午後4時より検査を開始し、血圧モニタリングは24時間にわたって行った。

原発性アルドステロン症患者については、同様に降圧薬を中止し、副腎腺腫摘出術前に正塩食 (12g/日) 下にて、さらに一部の患者では1週間の減塩食 (2g/日) の最終日に、無拘束観血的血圧モニタリングを施行した。

なお、患者には本研究に先立ち、目的、方法および合併症について十分な説明を行い、本研究の施行について承諾を得た。

2. 無拘束観血的血圧モニタリング

1%塩酸リドカイン (藤沢薬品、大阪) による局所麻酔下に、利き腕とは反対側の上腕動脈に18ゲージのポリエチレン製カテーテルAngiocath® (日本ベクトン・ディッキンソン、東京) (内径1.3 mm、長さ5.1 cm) を挿入した。血圧モニタリングキットUK1000 (パクスター、東京) を使用し、血圧測定用小型トランスデューサに接続し、動脈内圧を直接測定した。トランスデューサは、右心房の高さで上腕に固定し、大気圧にてゼロ補正を行った。穿刺側の上肢は肘関節の屈曲を防ぐためにシーネにて固定した。テレメータ法にて血圧脈波送信装置によりFM変調された血圧脈波を病棟内の受信装置OEC-5000 (日本光電、東京) にて受信し、動脈圧曲線をデータレコーダNFR-3515 (ソニー、東京) を用いて、磁気テープSIT-80 (ソニー、東京) 上に2.4 cm/秒のテープスピードで記録した。この方法により、患者は血圧脈波送信装置および約300 mmHgの静水圧による動脈

DAP, diastolic arterial pressure; HP, heart period; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SA, systolic area; SAP, systolic arterial pressure; SI, stroke index; SV, stroke volume; TPRI, total peripheral resistance index; Zao, aortic characteristic impedance

内カテーテルフラッシング装置を携帯し、病棟内の歩行、食事などの日常生活を自由に行うことが可能である。

3. 心拍出量測定

上腕動脈内へカテーテルを挿入し30分間安静の後、色素希釈法にて心拍出量を測定した。すなわちインドシアニンググリーン (ジアグノグリーン®, 第一製薬, 東京) 50 mgを蒸留水5 mlに溶解の上、利き腕側の肘静脈より0.5 mlを急速に注入し、続いて上腕動脈内のカテーテルより血液を0.5 ml/秒の速度で約30秒間持続的に吸引し、キュベット法により得られた色素希釈曲線より、ディルトック MLC-4200 (日本光電, 東京) を用いて心拍出量を算出した。安静時の心拍出量を測定した後、暗算負荷、寒冷刺激の順に負荷検査を約10分間隔で施行し、各検査終了15秒前に心拍出量を測定した。

暗算負荷は、4桁の数より17を連続して減ずる暗算を3分間行った。寒冷刺激は、0℃の氷水中に片足を踝まで1分間浸した。

動脈圧曲線の記録より計測した収縮期血圧 (systolic arterial pressure, SAP), 拡張期血圧 (diastolic arterial pressure, DAP), 心拍数 (heart rate, HR) および pulse contour 解析法により求めた心拍出量 (cardiac output, CO) にもとづき、以下の諸式を用い、平均血圧 (mean arterial pressure, MAP), 心係数 (cardiac index, CI), 全末梢血管抵抗係数 (total peripheral resistance index, TPRI) をそれぞれ1心拍毎に算出した。

$$\text{MAP (mmHg)} = (\text{SAP} + 2\text{DAP}) / 3$$

$$\text{CI (l/分/m}^2\text{)} = \text{CO (l/分)} / \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

$$\text{TPRI (ダイン} \cdot \text{秒} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2\text{)} = \text{MAP (mmHg)} / \text{CI (l/分/m}^2\text{)} \times 80$$

なお、体表面積は、DuBoisの方法に従って、次式により計算した。

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = (\text{身長 (cm)})^{0.725} \times (\text{体重 (kg)})^{0.425} \times 71.84 \times 10^{-4}$$

4. pulse contour 解析法と色素希釈法による心拍出量測定値の比較

本態性高血圧症患者45例について、安静および負荷検査時の色素希釈法により測定した心拍出量 (dye dilution CO, CO_{DD}) と後述する pulse contour 解析法により求めた心拍出量 (pulse contour CO, CO_{PC}) を比較、検討した。

Ⅲ. 観血的血圧モニタリング解析システム

1. pulse contour 解析法

Frank¹⁹⁾により報告された pulse contour 解析法は、動脈圧波形よりSVを推定する方法であり、1心拍毎にSVを連続的に測定することが可能である。SVは、1心拍の収縮期領域下の面積 (systolic area, SA) と大動脈のインピーダンス (aortic characteristic impedance, Z_{ao}) により規定され、 $SV = SA / Z_{ao}$ で表わされる。

さらに、Z_{ao} は心拍数および平均血圧の関数として表されることがより、次式よりSVを連続的に算出することが可能である¹⁹⁾。

$$SV (\text{ml}) = K \times (163 + \text{HR} - 0.48 \times \text{MAP}) \times SA$$

ただし、定数Kは、色素希釈法により測定した安静時の心拍出量にもとづき、各症例毎に決定した。SAは、大動脈弁開放より閉鎖までの時間と動脈圧値で囲まれる面積、すなわち動脈圧波形の拡張末期 (図1a) より重拍切痕 (図1b) までの時間と動脈圧値で囲まれる面積としてコンピュータにて算出した。

また、血行動態の日内変動では、一心拍毎に pulse contour 解析法により測定したSVと同時期のHRより、CO_{PC}は、

$$\text{CO}_{PC} (\text{l/分}) = \text{SV (ml)} \times \text{HR (毎分)} \times 10^{-3}$$

により計算し、日内変動の解析に用いるCIおよび一回拍出係数 (stroke index, SI) は、以下の諸式により算出した。

$$\text{CI (l/分/m}^2\text{)} = \text{CO}_{PC} (\text{l/分}) / \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

$$\text{SI (ml/m}^2\text{)} = \text{SV (ml)} / \text{体表面積 (m}^2\text{)}$$

2. 解析システム

解析システムは、コンピュータ YHP モデル 310 (横河ヒューレット・パカード, 東京), データレコーダ NFR-3515 (ソニー, 東京), A/D コンバータ AD412TM (松栄電子研究所, 東京), プリンタ YHP 82905B (横河ヒューレット・パカード, 東京), 波形監視用のオシロスコープより構成され、ソフトウェア開発は、HP-Pascal (version 3.1) を使用した。

このシステムにより、1心拍毎に血行動態の各指標を求めることが可能であり、30分毎にそれぞれの平均値を算出した。

3. BRS

Bertinieri らの方法¹⁹⁾に基づいて、BRSを連続的に解析した。すなわち、SAPと心拍周期 (heart period, HP) の変動について解析を行い、連続する3拍でSAPが5 mmHg以上上昇または下降するポイントにおいて、SAPとHPの変化が直線的でかつ相関係数が $r=0.8$ 以上の自然昇圧時の徐脈反応、および自然降圧時の頻脈反応のそれぞれについて、30分毎に各勾配の平均を計算しBRSとした。

Ⅳ. Non-dipper の定義

午前6時より午後10時までの昼間と午後10時より翌日午前6時までの夜間について、収縮期血圧の30分平均の平均値をそれぞれ算出し、夜間の平均収縮期血圧が昼間の平均収縮期血圧より10%以上下降するものを dipper, 10%未満のものを non-dipper と定義した³⁾。

Ⅴ. 統計学的処理

すべての測定値は平均値±標準誤差 (±SEM) で示し、dipper と non-dipper 間での比較には Mann-Whitney のU検定を用い、危険率5%未満を有意とした。pulse contour 法と色素希釈法の心拍出量の比較には、Bland と Altman の方法²⁴⁾を用いた。SAPの夜間下降度と血行動態の各指標との相関については、Pearson の相関係数を用いた。Dipper と non-dipper の昼夜間の

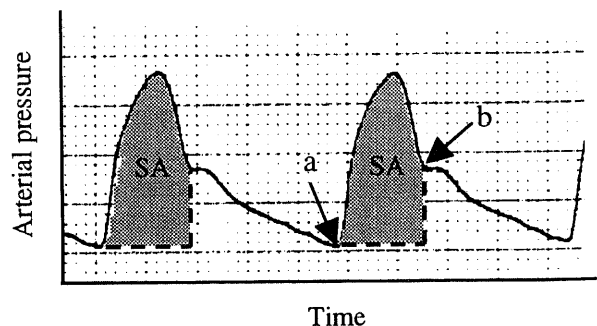


Fig. 1. An example of "beat-to-beat calculation" of stroke volume by pulse contour method. Area SA is determined as the area between the pressure curve and the end-diastolic pressure level during the left ventricular ejection phase. a, end-diastole; b, diastolic notch; SA, systolic area.

血行動態指標の比較, および原発性アルドステロン症の減塩食前後の血行動態指標の比較にはWilcoxonの符号付順位検定を用いた。

成 績

I. pulse contour解析法と色素希釈法による心拍出量測定値の比較

COPCとCoddとは, 相関係数 $r = 0.95$ の有意な正相関($p < 0.01$)を示し, その傾きは 1.007 であった(図2A)。BlandとAltmanの方法²⁴⁾により, COPCとCoddの平均値と両者の差の関係を図2Bに示す。差の平均は -0.19 l/minであり, 95%信頼区間は -0.09 から -0.29 l/minであった。すなわち, COPCは, 0.09 から 0.29 l/minの範囲でCoddより高い傾向が認められた。また, 一致限界は, -1.14 から 0.76 l/minであった。

II. 本態性高血圧症患者の血行動態の日内変動の特徴

図3に対象とした本態性高血圧症患者全例の血行動態指標の30分毎の日内変動を示した。24時間平均血圧は $147.0 \pm 2.9/84.0 \pm 1.9$ mmHg, 平均HRは 68.1 ± 1.5 毎分であった。昼間, 夜間の平均血圧はそれぞれ $150.0 \pm 2.9/85.8 \pm 1.9$, $140.8 \pm 2.9/80.3 \pm 1.7$ mmHgと夜間に有意に低く(収縮期, 拡張期とも

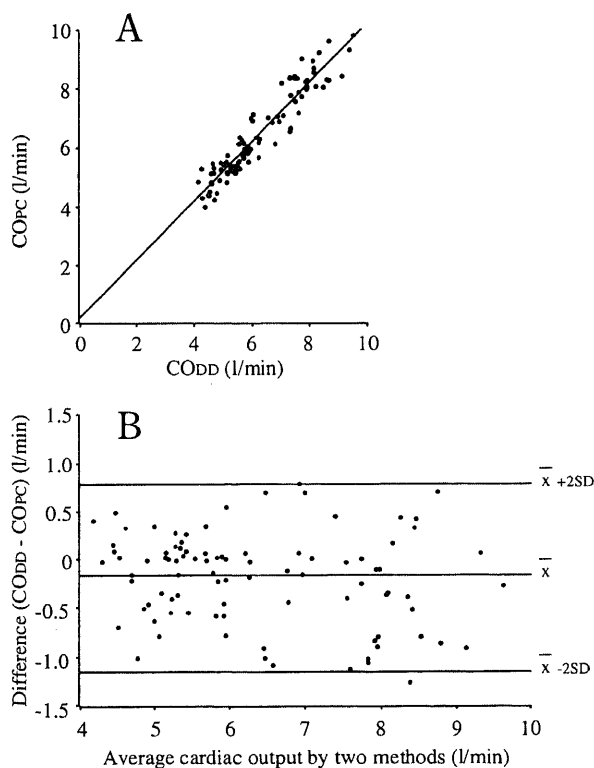


Fig. 2. Relationship between the values for cardiac output obtained by two different methods. (A) Cardiac output measured by dye-dilution method and pulse contour method, with regression line. (B) Difference against mean for cardiac output data. $\bar{x} \pm 2SD$ of the difference are used to estimate 'bias' (-0.19 l/min) and 'limits of agreement' (-1.14 and $+0.76$ l/min) ($n=91$). COPC, cardiac output measured with pulse contour method; Codd, cardiac output measured with dye-dilution method.

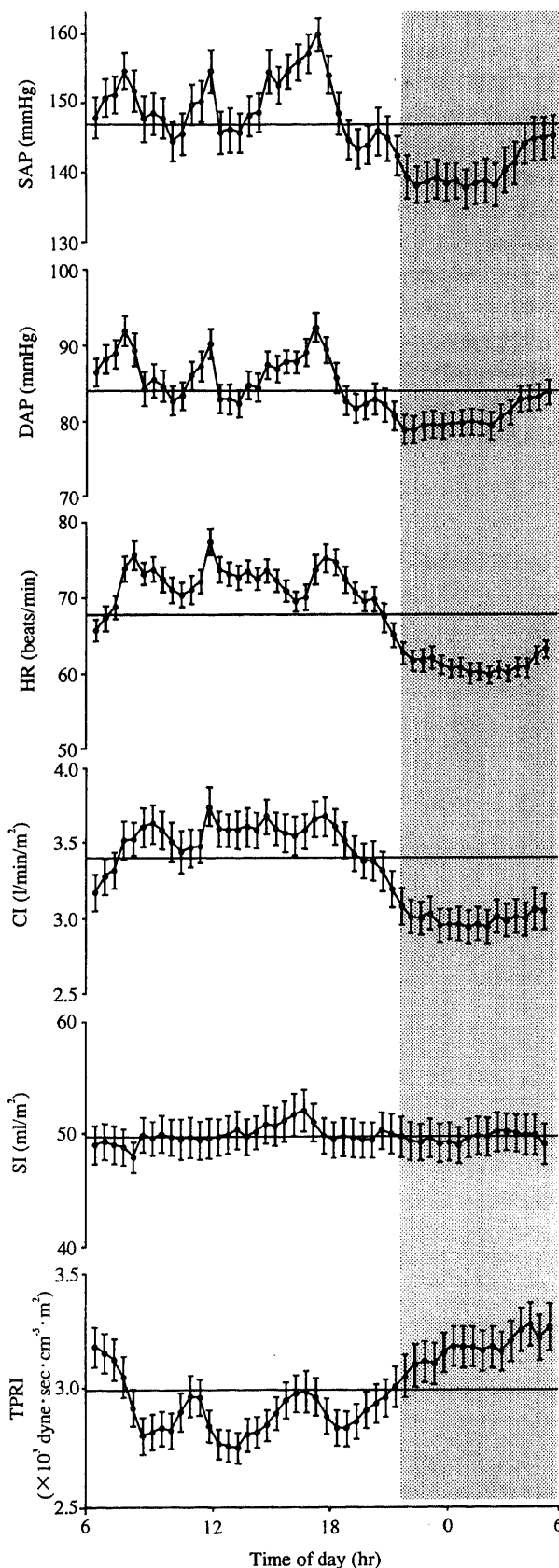


Fig. 3. Diurnal patterns of hemodynamic variables in 45 subjects with essential hypertension. Values are expressed as $\bar{x} \pm SEM$. SAP, systolic arterial pressure; DAP, diastolic arterial pressure; HR, heart rate; CI, cardiac index; SI, stroke index; TPRI, total peripheral resistance index.

に $p<0.01$), HRは昼間 71.6 ± 1.6 , 夜間 61.1 ± 1.2 毎分と夜間に有意に低値であった($p<0.01$).

CI, SI, TPRIの24時間平均値は, それぞれ 3.33 ± 0.12 l/分/ m^2 , 49.7 ± 1.7 ml/ m^2 , $2.98 \pm 0.08 \times 10^3$ ダイン $\cdot$ 秒 $\cdot$ cm $^{-5} \cdot$ m 2 であった. CIは血圧, 心拍数と同様に昼間に高く, 夜間に低下したが, TPRIは昼間に低く, 夜間に増加した. CI, SI, TPRIの夜間低下率は, それぞれ 14.2 ± 1.0 , -0.2 ± 0.7 , $-8.6 \pm 0.9\%$ であり, SIを除き, 昼夜間の変化は有意であった($p<0.01$).

また, 24時間平均BRSは, 5.9 ± 0.4 ミリ秒/mmHgであり, 昼間に低く, 夜間に高い日内変動を示した.

昼間と夜間の平均収縮期血圧較差(Δ SAP)と Δ HR, Δ CI, Δ SIとは有意に相関し($p<0.01$), 特に Δ CI, Δ SIとはそれぞれ $r=0.66$, 0.61 , Δ HRとは $r=0.32$ の正相関を認めた. Δ TPRIと Δ SAPとの間には相関を認めなかった($r=0.05$, $p=0.76$) (図

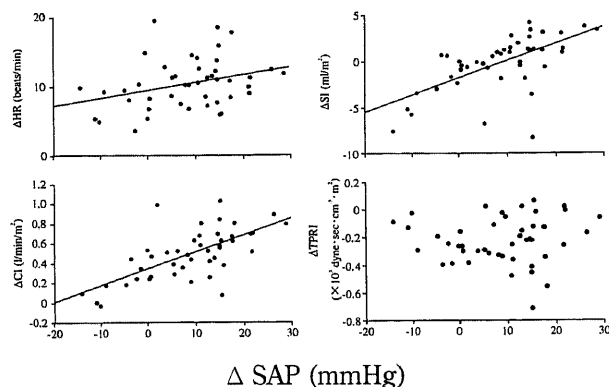


Fig. 4. Correlation of nocturnal change in systolic arterial pressure with those in other parameters in 45 subjects with essential hypertension. Bivariate associations were assessed with Pearson's correlation coefficients. Δ SAP, nocturnal change in systolic arterial pressure; Δ HR, nocturnal change in heart rate; Δ CI, nocturnal change in cardiac index; Δ SI, nocturnal change in stroke index; Δ TPRI, nocturnal change in total peripheral resistance index.

Table 1. Characteristics of dipper and non-dipper in essential hypertension

Variable	Dipper	Non-dipper	p
N	19	26	
Age (years old)	46.0 ± 2.2	51.0 ± 1.8	0.091
Sex (male/female)	12/7	12/14	0.259
BMI (kg/m 2)	23.7 ± 0.8	24.3 ± 0.9	0.756
PRA (ng/ml/hr)	1.58 ± 0.28	0.95 ± 0.16	0.053
PAC (ng/dl)	10.2 ± 1.3	8.0 ± 0.7	0.270
Plasma adrenaline (pg/ml)	29 ± 3	28 ± 7	0.171
Plasma noradrenaline (pg/ml)	284 ± 32	258 ± 36	0.376
Cr (mg/dl)	0.87 ± 0.06	0.84 ± 0.06	0.632

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. BMI, body mass index; PRA, plasma renin activity; PAC, plasma aldosterone concentration; Cr, serum creatinine. The differences between dipper and non-dipper were analyzed by Mann-Whitney U-test.

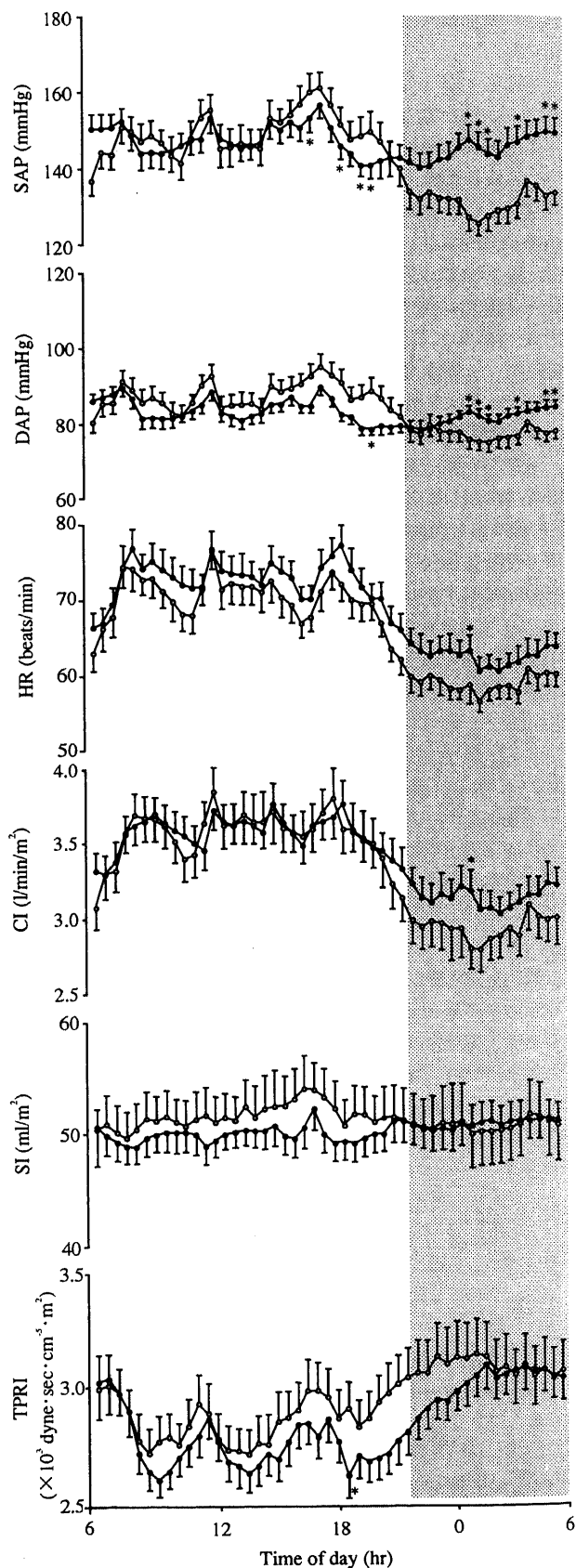


Fig. 5. Diurnal patterns of hemodynamic variables in dipper and non-dipper. Values are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$. * $p<0.05$ vs. dipper by Mann-Whitney U-test. ○, dipper; ●, non-dipper. For abbreviations, see the legend of Fig. 3.

Table 2. Hemodynamic parameters in dipper and non-dipper essential hypertension

Parameter	Dipper	Non-dipper	p
SAP (mmHg)			
24 hr	142.8±3.4	146.6±2.9	NS
Daytime	148.6±3.5	147.3±2.7	NS
Nighttime	131.1±3.3	145.2±3.4	<0.01
Nocturnal change	-17.5±1.0	2.1±1.5	<0.01
DAP (mmHg)			
24 hr	83.4±2.4	81.7±1.6	NS
Daytime	86.9±2.6	82.4±1.6	NS
Nighttime	76.6±2.2	80.2±1.6	NS
Nocturnal change	-10.3±0.9	-2.2±0.7	<0.01
HR (beats/min)			
24 hr	66.3±1.8	68.8±1.8	NS
Daytime	70.0±1.9	72.0±1.9	NS
Nighttime	59.0±1.6	62.3±1.7	NS
Nocturnal change	-11.0±0.8	-9.7±0.7	NS
CI (l/min/m ²)			
24 hr	3.33±0.14	3.44±0.10	NS
Daytime	3.53±0.14	3.57±0.10	NS
Nighttime	2.92±0.15	3.18±0.11	NS
Nocturnal change	-0.61±0.05	-0.39±0.05	<0.01
SI (ml/m ²)			
24 hr	51.1±2.6	50.8±1.5	NS
Daytime	51.4±2.4	50.4±1.4	NS
Nighttime	50.6±2.9	51.5±1.7	NS
Nocturnal change	-0.9±0.7	1.1±0.5	<0.01
TPRI (×10 ³ dyne·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)			
24 hr	2.94±0.11	2.81±0.08	NS
Daytime	2.87±0.10	2.73±0.08	NS
Nighttime	3.08±0.13	2.97±0.09	NS
Nocturnal change	0.21±0.05	0.24±0.03	NS
BRS (msec/mmHg)			
24 hr	7.1±0.6	5.6±0.3	NS
Daytime	6.5±0.6	5.1±0.3	NS
Nighttime	8.0±0.7	6.4±0.4	NS
Nocturnal change	1.5±0.4	1.3±0.3	NS

Values are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. NS, not significant. The differences in hemodynamic parameters between dipper and non-dipper were analyzed by Mann-Whitney U-test.

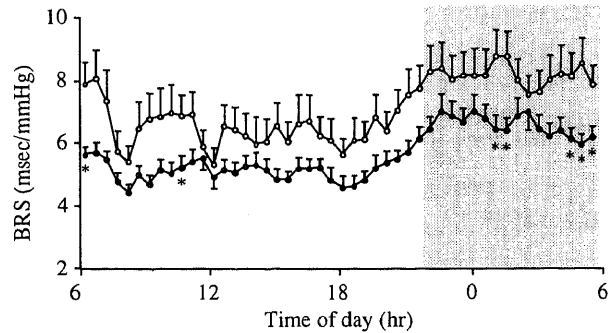


Fig. 6. Diurnal patterns of spontaneous baroreflex sensitivity in dipper and non-dipper. Values are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$. *p<0.05 vs. dipper by Mann-Whitney U-test. ○, dipper; ●, non-dipper; BRS, baroreflex sensitivity.

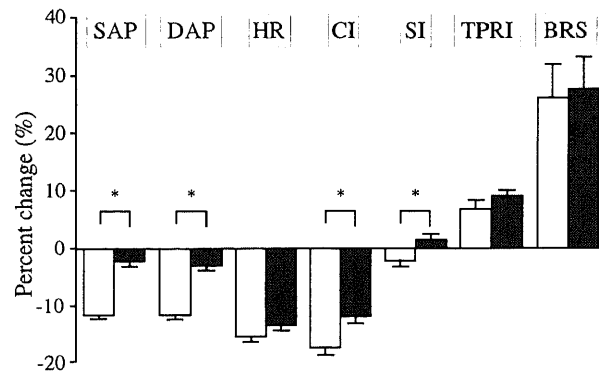


Fig. 7. Percent changes of hemodynamic indices from daytime to nighttime in essential hypertension. Values are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$. *p<0.05 vs. dipper by Mann-Whitney U-test. □, dipper; ■, non-dipper; SAP, systolic arterial pressure; DAP, diastolic arterial pressure; HR, heart rate; CI, cardiac index; SI, stroke index; TPRI, total peripheral resistance index; BRS, baroreflex sensitivity.

Table 3. Characteristics of each patient with primary aldosteronism

Category	Case No.	% ΔSAP (%)	Age (y.o)	Duration (year)	Scheie H	S	PRA (ng/ml/hr)	PAC (ng/dl)	Serum K (mmol/l)
Non-dipper	1	-5.8	34	1	0	1	0.17	42.3	2.7
	2	-1.8	39	5	2	2	0.11	24.2	2.7
	3	-0.8	41	2	1	1	0.20	47.0	3.9
	4	1.7	42	12	1	0	0.10	16.7	2.7
	5	2.3	50	5	2	2	0.38	18.1	3.1
	6	3.1	42	3	1	0	0.17	14.9	2.6
	7	4.1	35	1	0	0	0.03	27.6	3.4
	8	5.0	38	8	1	0	0.56	20.5	3.8
	9	5.2	44	10	2	1	0.08	20.4	2.1
	10	6.3	30	5	1	0	0.25	39.4	2.9
Dipper	11	10.0	43	10	0	0	0.16	17.0	3.2
	12	11.2	41	1	1	1	0.06	32.4	2.4
	13	12.7	27	7	1	0	0.24	21.1	3.6

SAP, systolic arterial pressure; PRA, plasma renin activity; PAC, plasma aldosterone concentration; Serum K, serum potassium. % ΔSAP indicates percent decline of SAP from daytime to nighttime on normal salt diet.

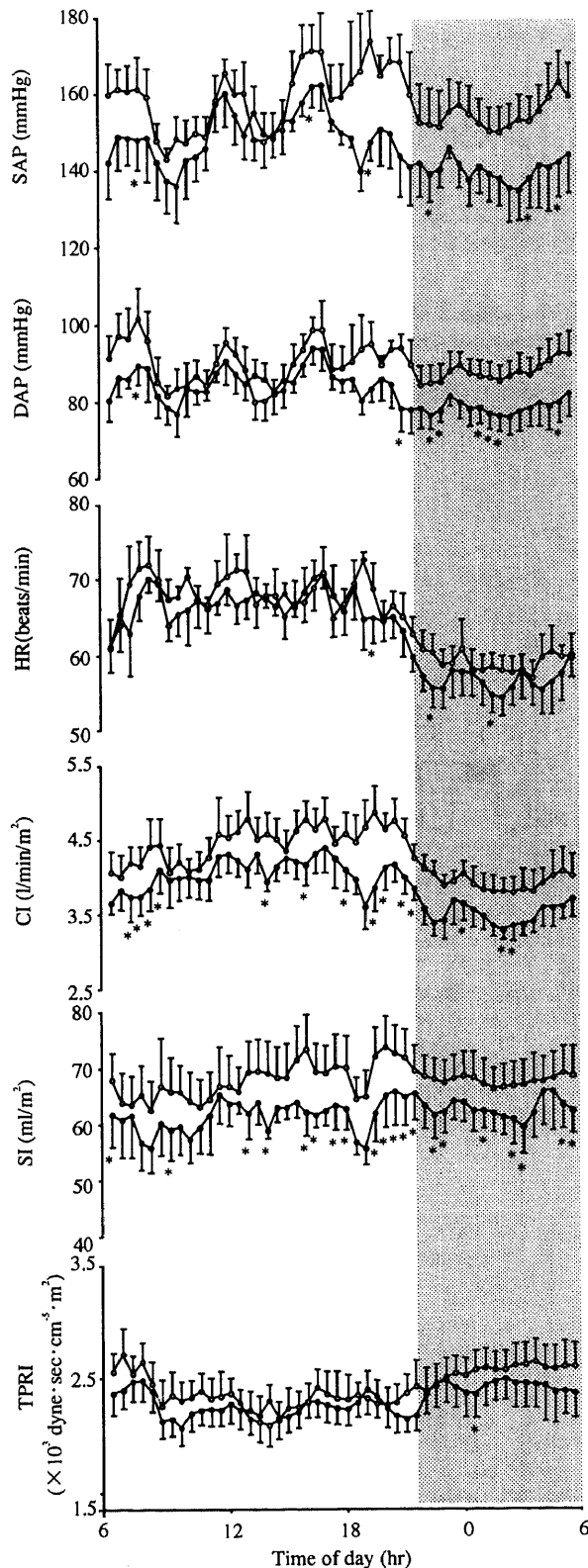


Fig. 8. Diurnal patterns of hemodynamic variables on normal salt and low salt diet in primary aldosteronism. Values are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$. * $p < 0.05$ vs. normal salt diet by Wilcoxon signed rank test. ○, normal salt diet; ●, low salt diet. For abbreviations, see the legend of Fig. 3.

4).

本態性高血圧症患者45例のうち19例がdipper, 26例がnon-dipperに分類された。表1に両群の背景因子を示す。non-dipperはdipperより高齢で、血漿レニン活性が低い傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった ($p=0.053$)。体容量指数、血漿アルドステロン濃度、血漿カテコールアミン濃度、血清クレアチニン値には両群間に有意差を認めなかった。

両群の血行動態指標の日内変動を図5に、また24時間、昼間、夜間の平均値と昼夜間の変化度を表2に示す。血圧は、dipperでは、昼間148.6/86.9より夜間には131.1/76.6 mmHgと降圧を認めたが、non-dipperでは、昼間147.3/82.4、夜間145.2/80.2 mmHgと不変であった。HRは、dipperでは昼間70.0より夜間

Table 4. Parameters in body fluid balance and hemodynamics on normal salt and low salt diets in 6 patients with primary aldosteronism

Parameter	Normal salt diet	Low salt diet	p
UNaV (mmol/day)	187±8	46±8	<0.05
UKV (mmol/day)	45±9	37±6	NS
Body weight (kg)	58.0±2.1	56.6±1.9	<0.05
SAP (mmHg)			
24 hr	156.8±6.2	146.7±5.4	<0.05
Daytime	158.4±5.8	150.1±5.1	NS
Nighttime	153.9±7.1	140.1±6.3	<0.05
Nocturnal change	-4.5±1.7	-10.0±2.3	NS
DAP (mmHg)			
24 hr	89.0±4.2	82.6±3.2	NS
Daytime	89.8±4.1	85.0±2.9	NS
Nighttime	87.6±4.3	77.8±3.8	<0.05
Nocturnal change	-2.2±0.5	-7.2±1.3	<0.05
HR (beats/min)			
24 hr	64.3±2.2	62.9±1.9	NS
Daytime	67.1±2.2	66.4±1.6	NS
Nighttime	58.8±2.2	55.8±2.5	NS
Nocturnal change	-8.3±1.5	-10.6±1.1	NS
CI (l/min/m²)			
24 hr	4.77±0.54	3.83±0.19	<0.05
Daytime	4.46±0.25	4.03±0.20	<0.05
Nighttime	3.92±0.21	3.42±0.18	<0.05
Nocturnal change	-0.55±0.08	-0.61±0.08	NS
SI (ml/m²)			
24 hr	68.1±4.7	61.7±3.4	<0.05
Daytime	68.4±5.0	61.6±3.4	<0.05
Nighttime	67.6±4.3	62.1±3.4	<0.05
Nocturnal change	-0.8±1.5	0.5±0.8	NS
TPRI (× 10³ dyne · sec · cm⁻⁵ · m²)			
24 hr	2.41±0.16	2.32±0.14	NS
Daytime	2.33±0.16	2.26±0.12	NS
Nighttime	2.56±0.18	2.46±0.18	NS
Nocturnal change	0.23±0.04	0.20±0.06	NS
BRS (msec/mmHg)			
24 hr	6.6±1.0	6.5±0.8	NS
Daytime	6.1±0.8	6.1±0.8	NS
Nighttime	7.6±1.3	7.5±0.9	NS
Nocturnal change	1.5±0.6	1.4±0.7	NS

Values are expressed as $\bar{x} \pm \text{SEM}$. NS, not significant; UNaV, urinary sodium excretion; UKV, urinary potassium excretion. The differences between normal salt and low salt diets were analyzed by Wilcoxon signed rank test.

には59.0毎分、non-dipperでは72.0より62.3毎分といずれも有意に減少したが、HRの減少度には有意差を認めなかった。また、CIは、dipperでは昼間3.53より夜間に2.92 l/分/m²へ、non-dipperでは昼間3.57より夜間に3.18 l/分/m²へといずれも有意に減少したが、CIの減少度はnon-dipperで有意に小であった ($p<0.01$)。また、SIは、dipperでは昼間51.4より夜間に50.6 ml/m²と有意に減少したが、non-dipperでは昼間50.4より夜間に51.5 ml/m²と有意に増加し、夜間のSIの減少度はnon-dipperでは有意に小であった ($p<0.01$)。TPRIは、両群とも夜間に増加し、TPRIの増加度には有意差を認めなかった。BRSの日内変動は、dipperでは、昼間6.5より夜間に8.0 ミリ秒/mmHgへ、non-dipperでは昼間5.1より夜間に6.4 ミリ秒/mmHgへといずれも有意に増加したが、昼間、夜間の平均値には両群間に有意差を認めなかった。しかし、図6に示すようにnon-dipperではBRSが低い傾向があり、特に夜間にはdipperに比して有意に低い時刻が認められた。

図7に各指標の夜間値と昼間値の差を昼間値で除したものを昼夜間の変化率として示す。いずれの指標においても、その昼間値には両群間に有意差を認めなかった。dipper, non-dipperにおいて、CIはそれぞれ -17.5 ± 1.4 , $-12.0 \pm 1.2\%$, SIは -2.2 ± 1.1 , $1.5 \pm 1.0\%$ と、ともにnon-dipperにおいて変化率は有意に小であったが ($p<0.05$)、HR, TPRI, BRSの変化率については両群間に差を認めなかった。

Ⅲ. 原発性アルドステロン症患者の血行動態の特徴

対象とした原発性アルドステロン症13例の背景因子を表3に示す。正塩食下では、13例中10例 (77%) がnon-dipperに分類された。症例数が少ないため直接の比較は困難であるが、その頻度は今回の本態性高血圧症患者におけるnon-dipperの出現頻度58%、ならびに一般に報告されている正常血圧者および本態性高血圧症患者におけるnon-dipperの比率32%²⁵⁾を上回った。SAPの平均夜間降圧率と年齢、高血圧罹病期間、Scheie分類にて評価した眼底所見、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度および血清カリウム値との間にはいずれも有意な相関は認められなかった。

正塩食下にてnon-dipperであった6例 (症例2, 5~9) について、血行動態指標の日内変動に対する食塩制限の効果を検討した (表4)。正塩食から減塩食への変更により、尿中ナトリウム排泄量は187より46 ミリモル/日へ減少し、体重は58.0より56.6 kgへ減少した。なお、尿中カリウム排泄量は45より37 ミリモル/日と有意な変化は認められず、減塩に伴う食事摂取量の変化は少ないと考えられた。また、減塩により、SAP, DAPのいずれにおいても昼間血圧は下降傾向を示し、夜間血圧は有意に下降した ($p<0.05$)。SAPの平均夜間降圧率は、 $3.0 \pm 1.1\%$ より $6.8 \pm 1.8\%$ へ増加傾向を示し、DAPの夜間降圧率は、 $2.5 \pm 0.6\%$ より $8.7 \pm 1.8\%$ へと有意に増加した。また、HR, TPRIは、昼夜とも減塩による変化はみられなかった。CIは、昼間4.46より4.03 l/分/m²へ、夜間3.92より3.42 l/分/m²へといずれも有意に減少し ($p<0.05$)、SIは昼間68.4より61.6 ml/m²へ、夜間67.6より62.1 ml/m²へといずれも有意に減少した ($p<0.05$)。各パラメータの30分毎の日内変動の変化を図8に示した。

BRSは、正塩食では昼間6.1より夜間に7.6 ミリ秒/mmHgへ、減塩食では昼間6.1より夜間に7.5 ミリ秒/mmHgへと、いずれも夜間に増加する日内変動を示したが、昼間、夜間の平均値には減塩による有意な変化を認めなかった。

考 察

Ⅰ. 連続的血行動態解析法

pulse contour解析法は、動脈圧波形より一回拍出量を求める方法で、熱希釈法と有意な相関を示し、心血管手術¹³⁾や脳血管手術¹⁴⁾の術中血行動態モニタリングに用いられてきた。

今回の成績より、本解析法が安静時のみでなく負荷検査により心拍出量が増加した際にも、色素希釈法による測定値と有意な相関を示し、自由行動下の心拍出量の評価に有用であることが明らかとなった。従来、BRSはフェニレフリンやニトロプルシドナトリウムなどの血管作動物質を静注し、昇圧時の徐脈反応または降圧時の頻脈反応の際の血圧変化度と心拍周期の変化度の勾配より算出する方法が用いられてきたが、薬剤の種類や投与方法に関しては標準化されていない¹⁸⁾。血圧と心拍周期の自然変動からBRSを求めるBertinieriら¹⁹⁾の方法は、フェニレフリン法と良好な相関を示すことが報告されており²⁶⁾、直接法による1心拍毎の血圧測定と組み合わせることにより、BRSの日内変動を連続的に評価することが可能と考えられた。

Ⅱ. 夜間血圧非下降型を示す本態性高血圧症患者の血行動態の日内変動の特徴

今回の成績から、dipper, non-dipperいずれにおいてもHR, CIは夜間に低下し、TPRIは夜間に増加する日内変動を示すことが明らかとなった。これらのうちで昼夜間の変化率に両群間で差が認められたのはCIであり、HRよりもSIの昼夜間変化度がより強くSAPの変化度と相関したことより、夜間のCI、特にSIの減少率が小さいことがnon-dipperの夜間降圧の欠如に関与する可能性がある。SVは、心筋収縮能と静脈還流量により規定される²⁷⁾。このうち心筋収縮能は、主に交感神経活性により変化する。

自律神経活動は、睡眠と密接な関係があり、健常者では睡眠中には血漿カテコールアミン濃度²⁸⁾、筋交感神経活動はともに低下することより²⁹⁾、睡眠により交感神経活動は低下し、副交感神経活動は優位となる。また、圧受容体反射は昇圧時に交感神経の抑制に働く系として重要であり、健常者において夜間にBRSが増加することも交感神経活性の低下に関与しうる。一方、静脈還流量は、交感神経活動の影響を受ける静脈系の緊張度の程度と、腎でのナトリウム排泄におもに依存した循環血液量により規定される。実際に、睡眠中の交感神経活性の低下は、 α_1 受容体を介する容量血管の緊張を緩和し、循環血液量の再配分によって静脈還流量を減少させることが指摘されている³⁰⁾。このほか、循環血液量の絶対量が夜間に減少することを示す成績として、夜間にはヘマトクリットが夕刻より朝にかけて上昇すること³¹⁾、さらに¹³¹I-アルブミンを用いて測定した循環血漿量は夜間に減少すること³²⁾が報告されている。したがって、容量血管の拡張による血液の静脈系への移行のほか、臥位に伴って腎交感神経活性ならびにレニン・アンジオテンシン系の抑制等により、体液量と尿中ナトリウム排泄の関係が排泄促進の方向へシフトするために³³⁾、夜間に循環血液量が減少する可能性があり、これも静脈還流量を減少させる。したがって、健常人では、夜間に交感神経活性と静脈還流量の両者が低下し、SVが減少し、HRの低下と相俟ってCIが減少すると考えられる。

一方、non-dipperにおいては、夜間のCIの減少が少ないことより、日中に比して夜間に交感神経活性の低下が少ない、静脈還流量の減少が少ない、あるいはこれら両者の異常が考えられ

る。

自律神経機能と血圧日内変動の関連については、心拍数のパワースペクトル解析により、dipperでは、夜間に高周波数帯 (high-frequency band, HFB) で示される副交感神経活性の亢進、低周波数帯 (low-frequency band, LFB) / 高周波数帯比 (LFB/HFB) で示される交感神経活性の低下が認められるのに対して、non-dipperでは、これらの日内変動が消失していることが報告されている³⁴⁾。また、non-dipperでは睡眠の質的、量的な変化が認められ、睡眠中にも交感神経活性が亢進していることから³⁵⁾、中枢での自律神経系の調節機構の異常が推測される。さらに、線条体、間脳、中脳、橋被蓋などに生じる脳血管障害³⁶⁾や内包の脳梗塞の発症³⁷⁾に伴って夜間降圧が消失すること、血圧日内変動を規定する中枢の異常の存在を示唆している。今回の対象には、明らかな脳血管障害の既往や神経学的異常所見を有する症例は含まれていない。しかし、non-dipperに頻度が高いとされるラクナ梗塞³⁸⁾については、全例に画像診断を施行しておらず、このような無症候性脳梗塞の血圧日内変動への関与は否定できない。BRSについては、これまでの報告³⁹⁾と同様にdipper, non-dipperともに夜間に上昇し、昼間に低下する日内変動が存在した。BRSに影響する因子としては、年齢、血圧値⁴⁰⁾、心肥大の程度⁴¹⁾が知られているほか、動脈圧反射の反射経路を構成する頸動脈洞壁の伸展性、求心路の迷走神経、中枢である孤束核、血管運動中枢、遠心路の迷走神経と交感神経のいずれの異常によっても影響を受けると考えられる。今回対象としたnon-dipperではBRS値は1日を通して、dipperに比べて低値を示しており、持続する高血圧による動脈圧反射経路の器質的障害を反映している可能性は否定できない。しかし、両群のBRSの昼夜平均値には有意差はなく、日内変動のパターンにも差がないことより、non-dipperの夜間降圧の障害に、BRSの低下の関与は小さいと考えられる。

一方、慢性腎不全⁵⁾、食塩感受性高血圧⁴²⁾、サイクロスポリン投与⁴³⁾など尿中ナトリウム排泄の障害を伴う病態では、いずれもnon-dipper型高血圧を呈することより、循環血液量の増加も夜間降圧欠如の一因である可能性が考えられる。心移植後患者の血圧日内変動は夜間非下降型を呈し、夜間にはCOの減少が少なく、SVは増加傾向にあることが示されている⁴⁴⁾。この原因として、除神経された心臓では、生理的な交感神経活性の変動が欠如することに加え、免疫抑制薬として投与されるサイクロスポリンが腎血管を収縮させ、体液貯留により、静脈還流量が増加する機序が考えられる。尿中ナトリウム排泄にも日内変動が認められ、正常血圧者では昼過ぎにナトリウム排泄が最大となるが、合併症のない若年の境界域高血圧患者では、ナトリウム排泄のピークは夜間へ移動することが知られている⁴⁵⁾。したがって、何らかの腎の異常にもとづくナトリウム排泄障害が高血圧の病因に関与すると考えられる。さらに、non-dipperではdipperに比べて、日中のナトリウム排泄量が低いことが報告されており⁴⁶⁾、体液量の日内変動の異常が血圧リズムに影響を及ぼす可能性は十分に考えられる。以上、交感神経活性と体液量の各々について異常を来す病態を列挙し考察した。しかし、両因子の間には相互作用が存在し、交感神経活性が亢進すれば、腎尿細管でのナトリウム再吸収の亢進、レニン分泌の亢進、末梢血管収縮に伴う中心血液量の増加などにより、有効循環血液量は増加する。本態性高血圧症のnon-dipperにおいても、両因子が種々の程度に夜間降圧の障害に関与しているものと推測さ

れる。そこで、昇圧機序として、体液量の増加が主体であり交感神経系の関与の少ない原発性アルドステロン症についても同様の検討を行った。

Ⅲ. 原発性アルドステロン症の血行動態の日内変動の特徴

原発性アルドステロン症の血圧日内変動については、夜間降圧の有無に関して一定の結論が得られていない²¹⁾²²⁾。これは従来の報告では血圧測定時の塩分摂取量が明らかではないこと、降圧薬投与中の症例が含まれているなどによる可能性があり、これらの血圧日内変動への影響も無視できない。今回の直接法を用いた検討により、原発性アルドステロン症の血圧日内変動は、正塩食ではnon-dipperの頻度が高く、減塩により体重の減少とCIの低下がみられた。食事摂取量は減少していないことから、これらの変化は減塩に伴う体液量の減少を示唆すると考えられた。一方、交感神経活動を反映するHR、TPRIは減塩により不変であった。さらに、血圧日内変動においては、減塩により夜間の有意な血圧下降が認められた。

正常血圧者では、1週間の減塩食により、血漿カテコールアミン濃度は増加し、交感神経活性は亢進する⁴⁷⁾。しかし、少なくとも今回の条件下では、原発性アルドステロン症での1週間の減塩食は、体液量を是正するが、HR、TPRI等に変化がみられないことより、交感神経活性には明らかな影響を及ぼさなかったと考えられる。

原発性アルドステロン症では、血圧、心拍数のパワースペクトル解析により、交感神経活性の亢進は認められず、本症の高血圧への交感神経系の関与は少ないとされる⁴⁸⁾。今回の結果から、本症にみられる夜間降圧の障害には、交感神経活性の亢進よりも循環血液量の増加が主に関与することが示唆されるが、体液量の増加が夜間降圧を障害する機序については明らかではない。

また、原発性アルドステロン症は、食塩感受性高血圧に分類されるが⁴⁹⁾、食塩感受性本態性高血圧症患者では、食塩制限によりnon-dipperからdipperへ血圧パターンが変化することが報告されている⁵⁰⁾。その機序として、食塩感受性高血圧では腎でのナトリウム排泄能が低下しているために、日中のナトリウム排泄が不十分となり、このため夜間血圧が下降せず、圧利尿により夜間もナトリウム排泄が持続すると推測されている⁵¹⁾。したがって、減塩食下では日中に負荷ナトリウムの排泄が完了し、夜間に降圧を生じる機序が考えられる。ただし、今回の成績では、CIは昼夜ともに一様に減少しており、体液量の日内変動が直接夜間降圧を規定するのではなく、体液量の増大が何らかの因子を介して血圧日内変動を規定する可能性も考えられる。内因性ジギタリス様物質は、容量負荷により分泌が刺激されるNa-K-ATPase阻害物質で⁵²⁾、ナトリウム利尿を生じるとともに血管平滑筋や交感神経系における細胞内ナトリウム、カルシウム濃度の増加をきたし、血管収縮と昇圧を生じる。原発性アルドステロン症において、本物質の血中濃度は上昇しており、腫瘍摘出後に正常化することが報告されており⁵³⁾、本症における可逆的な夜間降圧の障害の機序を考える上で興味深い。

原発性アルドステロン症のBRSは、減塩により影響を受けなかった。これまでの報告⁵⁴⁾でも、原発性アルドステロン症では、血圧値が正常血圧者よりも高いにも関わらず、BRSは正常血圧者と同程度であり、本態性高血圧症でみられるBRSの低下が認められないことより、動脈圧反射経路や自律神経系の器質的障害は軽度であることが示唆される。

以上より、本症の夜間降圧の障害に自律神経リズムの異常の関与は小さく、体液量の増加が交感神経活性とは独立に血圧日内変動を規定する可能性が示された。

Ⅳ. 夜間血圧非下降型を示す本態性高血圧症患者への降圧療法

non-dipper型血圧日内変動を示す本態性高血圧症患者への降圧治療については、一定のガイドラインは設けられていない。non-dipper型血圧日内変動を示す腎機能障害患者では、腎機能の長期予後はdipperに比較して不良である⁵⁵⁾。また、24時間自由行動下血圧測定と予後との前向き調査では、心血管疾患の罹患率がnon-dipperにおいてdipperより高いことが報告されている⁵⁶⁾。一方、Nakamuraら⁵⁷⁾は、降圧薬療法によりnon-dipperからdipperへ変化した脳梗塞患者に脳梗塞の再発が多いことを報告しており、中枢での虚血に対する代償機構としてnon-dipperが夜間に高い血圧を維持している可能性も否定できない。このように、既に動脈硬化病変を有し、降圧により臓器血流がさらに低下する可能性のある症例を除き、一般には昼間血圧のみでなく、夜間血圧を十分に正常化することが、心血管合併症の危険性を低下させると考えられている。

夜間降圧をはかる上でnon-dipperの病態生理、すなわち静脈還流量の増加、および自律神経系の日内変動の消失を是正する治療を考慮する必要がある。夜間の相対的体液量過剰に対しては、原発性アルドステロン症で示されたように、塩分制限により過剰な体液量を減少させることにより、non-dipperからdipperへ血圧変動が変化する可能性が考えられる。また薬物療法として、利尿薬の有用性が推測される。また、夜間の交感神経活性の亢進が主に関与する病態では、 α_1 遮断薬の夜間高血圧に対する有効性が期待できる⁵⁸⁾。

non-dipperに対するこれらの薬物療法の有効性ならびに長期予後に関しては今後の検討が必要と考えられる。

結 論

本態性高血圧症患者および原発性アルドステロン症患者について直接法による24時間血圧測定により、連続的に血行動態を解析し、以下の成績を得た。

1. pulse contour解析法による心拍出量の測定は、色素希釈法による測定値と高い相関を示し、自由行動下での連続的測定法として有用と考えられた。

2. 本態性高血圧症のnon-dipperでは、dipperより夜間のCIおよびSIの減少率が小さかったが、HR、TPRI、BRSの夜間変化率には有意差を認めなかった。

3. 腺腫による原発性アルドステロン症では、正塩食下にて77%がnon-dipperであり、これらの症例では減塩食により、体重、CIの減少とともに、夜間血圧の有意な下降が得られた。HR、TPRI、BRSは減塩にても不変であった。

以上より、本態性高血圧症のnon-dipperでは、dipperに比して夜間の体液量過剰、あるいは交感神経活性の不十分な抑制が、夜間降圧の欠如に関与するものと考えられる。前者の機序は、原発性アルドステロン症における夜間降圧の障害にも中心的役割をはたし、交感神経機序とは独立に血圧日内変動を規定するものと推測された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授

に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に際し、終始、御指導、御助言をいただきました金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部横山仁助教授、伊勢拓之博士、山本嘉治博士および金沢大学医学部第一内科の諸先生方に深謝いたします。

なお、本文の要旨は、第20回日本高血圧学会総会(1997年10月、東京)、第17回国際高血圧学会(1998年6月、アムステルダム)、第21回日本高血圧学会総会(1998年9月、広島)において発表した。

文 献

- 1) Bevan AT, Honour AJ, Stott FH. Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 36: 329-344, 1969
- 2) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* ii: 397, 1988
- 3) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 81: 528-536, 1990
- 4) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 10: 875-878, 1992
- 5) Baumgart P, Walger P, Gemen S, von Eiff M, Raidt H, Rahn KH. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 57: 293-298, 1991
- 6) Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 68: 477-483, 1983
- 7) Littler WA, Honour AJ. Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram in unrestricted patients before and after removal of a pheochromocytoma. *Q J Med* 43: 441-449, 1974
- 8) Ishiyama Y, Ohgi T, Kita T, Sasaki A, Kitamura K, Kida O, Kawasaki T, Eto T. Pheochromocytoma associated with nocturnal hypertension. *Intern Med* 32: 781-783, 1993
- 9) Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Nihei M, Munakata M, Murakami O, Matsue K, Sekino H, Miura Y, Yoshinaga K. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension* 12: 11-19, 1988
- 10) Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Sacchi N, Benemio G, Porcellati C. Predictors of diurnal blood pressure changes in 2042 subjects with essential hypertension. *J Hypertens* 14: 1167-1173, 1996
- 11) Little WC, Braunwald E. Assessment of cardiac function. In E Braunwald (eds), *Heart*, 5th ed, p421-441, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1997
- 12) Northridge DB, Findlay IN, Wilson J, Henderson E, Dargie HJ. Non-invasive determination of cardiac output by Doppler echocardiography and electrical bioimpedance. *Br Heart J* 63: 93-97, 1990
- 13) Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J* 11 (Suppl I): 26-32, 1990
- 14) Weissman C, Ornstein EJ, Young W L. Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during cerebral arteriovenous malformation

- resection. *J Clin Monit* 9: 347-353, 1993
- 15) Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses. *Z Biol* 37: 483-526, 1899
 - 16) Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 5: 16-52, 1983
 - 17) Taylor AA, Mitchell JR. Laboratory evaluation of autonomic nervous system function. In JH Laragh, BM Brenner (eds), *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, 1st ed, p1461-1478, Raven Press, New York, 1990
 - 18) Korner PI, West MJ, Shaw J, Uther JB. 'Steady-state' properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1: 65-76, 1974
 - 19) Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 254: H377-H383, 1988
 - 20) Parlow J, Viale J, Annat G, Hughson R, Quintin L. Spontaneous cardiac baroreflex in humans: comparison with drug-induced responses. *Hypertension* 25: 1058-1068, 1995
 - 21) Imai Y, Abe K, Sasaki S, Munakata M, Minami N, Sakuma H, Hashimoto J, Yabe T, Watanabe N, Sakuma M, Tsunoda K, Sekino H, Imai K, Yoshinaga K. Circadian blood pressure variation in patients with renovascular hypertension or primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens A14*: 1141-1167, 1992
 - 22) Middeke M, Schrader J. Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 308: 630-632, 1994
 - 23) McGarry K, Laher M, Fitzgerald D, Horgan J, O'Brien E, O'Malley K. Baroreflex function in elderly hypertensives. *Hypertension* 5: 763-766, 1983
 - 24) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* i: 307-310, 1986
 - 25) Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L, Fagard R. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension* 29: 30-39, 1997
 - 26) Yamamoto Y, Takabatake T, Nakamura S, Hashimoto N, Satoh S, Yamada Y, Ohta H, Hattori N. Sensitivity of arterial baroreflex changes during daily activity. *Clin Exp Phar Physiol* 15 (Suppl): 113-116, 1989
 - 27) Lund-Johansen P, Omvik P. Hemodynamic patterns of untreated hypertensive disease. In JH Laragh, BM Brenner (eds), *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, 2nd ed, p323-342, Raven Press, New York, 1995
 - 28) Pickering TG. Sleep, circadian rhythms and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Reports* 1: 37-47, 1980
 - 29) Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 328: 303-307, 1993
 - 30) Talan MI, Engel BT. Effect of sympathetic blockade on diurnal variation of hemodynamic patterns. *Am J Physiol* 256: R778-R785, 1989
 - 31) Talan MI, Engel BT, Kawate R. Overnight increases in haematocrit: additional evidence for a nocturnal fall in plasma volume. *Acta Physiol Scand* 144: 473-476, 1992
 - 32) Cranston WI. Diurnal variation in plasma volume in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J* 68: 427-428, 1964
 - 33) Strauss MB, Lamdin E, Smith WP, Bleifer DJ. Surfeit and deficit of sodium: A kinetic concept of sodium excretion. *Arch Intern Med* 102: 527-536, 1958
 - 34) Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 26: 808-814, 1995
 - 35) Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, Mento G, Lanuzza B, Sofia L, Frisina N. Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood Pressure* 4: 232-237, 1995
 - 36) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Sato H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 26: 829-833, 1995
 - 37) Kario K, Shimada K. Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. *Lancet* 334: 200, 1994
 - 38) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27: 130-135, 1996
 - 39) Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Gropelli A, Pedotti A, Zanchetti A, Mancia G. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* 12: 214-222, 1988
 - 40) Gribbin B, Pickering TG, Slight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res* 29: 424-431, 1971
 - 41) Head GA. Cardiac baroreflexes and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21: 791-802, 1994
 - 42) Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 28: 139-142, 1996
 - 43) 高桑 浩, 横山 仁, 山本嘉治, 高澤和也, 伊勢拓之, 小林健一, 川端雅彦, 高島利一, 太田博真. ネフローゼ症候群患者におけるサイクロスポリンA投与の血圧日内変動におよぼす影響. *日腎会誌* 39: 400-407, 1997
 - 44) Idema RN, van den Meiracker AH, Balk AH, Bos E, Schalekamp MA, Man in 't Veld AJ. Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output, and vascular resistance in cardiac transplant recipients. *Circulation* 90: 2797-2803, 1994
 - 45) Bultasova H, Veselkova A, Brodan V, Pinsker P. Circadian rhythms of urinary sodium, potassium and some agents influencing their excretion in young borderline hypertensives. *Endocrinol Exp* 20: 359-369, 1986
 - 46) Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. An additional therapeutic advantage of sodium restriction: Normalization of circadian blood pressure

rhythm. *Hypertens Res* 20: 303, 1997

47) Volpe M, Müller FB, Trimarco B: Transient enhancement of sympathetic nervous system activity by long-term restriction of sodium intake. *Circulation* 72: 47-52, 1985

48) Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM. The sympathetic nervous system and hypertension in primary aldosteronism. *Hypertension* 7: 90-96, 1985

49) Kimura G, Brenner BM. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 341-349, 1993

50) Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 96: 1859-1862, 1997

51) Staessen JA, Birkenhäger W, Bulpitt CJ, Fagard R, Fletcher AE, Lijnen P, Thijs L, Amery A. The relationship between blood pressure and sodium and potassium excretion during the day and at night. *J Hypertens* 11: 443-447, 1993

52) de Wardener HE. Franz Volhard lecture 1996. Sodium transport inhibitors and hypertension. *J Hypertens* 14 (Suppl 5): S9-S18, 1996

53) Rossi G, Manunta P, Hamlyn JM, Pavan E, De Toni R,

Semplicini A, Pessina AC. Immunoreactive endogenous ouabain in primary aldosteronism and essential hypertension: relationship with plasma renin, aldosterone and blood pressure levels. *J Hypertens* 13: 1181-1191, 1995

54) Munakata M, Aihara A, Imai Y, Omata K, Abe K, Yoshinaga K. Increased gain in baroreceptor-heart rate reflex in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 13: 1648-1653, 1995

55) Timio M, Lolli S, Verdura C, Monarca C, Merante F, Guerrini E. Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: a prospective study. *Ren Fail* 15: 231-237, 1993

56) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Gianpaolo R. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24: 793-801, 1994

57) Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 26: 1373-1378, 1995

58) Ebata H, Hoji Y, Ikeda U, Ishida H, Natsume T, Shimada K. Differential effects of an alpha 1-blocker (doxazosin) on diurnal blood pressure variation in dipper and non-dipper type hypertension. *Hypertens Res* 18: 125-130, 1995

Diurnal Variation of Hemodynamic Indices in Non-dipper Hypertensive Subjects: Analysis by Pulse Contour Method Applied to Intra-arterial Blood Pressure Measurements Hiroshi Takakuwa, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Jusen Med Soc.*, 108, 188 — 199 (1999)

Key words ambulatory blood pressure monitoring, pulse contour analysis, non-dipper, hemodynamics, primary aldosteronism

Abstract

To elucidate the underlying hemodynamic mechanisms of blunted nocturnal blood pressure (BP) reduction in non-dipper hypertensive subjects, intra-arterial pressure was monitored by telemetric means in 45 essential hypertension (EHT) and 13 primary aldosteronism patients on a normal salt diet (NaCl 12 g/day). Non-dippers were defined as those with a nocturnal reduction in systolic arterial pressure (SAP) of less than 10% of daytime SAP. Six aldosteronism patients were monitored further after a 1 week period on a low salt diet (NaCl 2 g/day). Stroke volume was determined using Wesseling's pulse contour method, calibrated with indocyanine green dilution. The correlation between the two methods was significant ($r=0.95$, $p<0.01$). Baroreflex sensitivity (BRS) was calculated as $\Delta(\text{Pulse interval})/\Delta \text{SAP}$ on spontaneous variations. The mean values of the hemodynamic parameters were calculated every 30 minutes. On the EHT patients, 26 were classified as non-dipper. Daytime BP was not significantly different between dippers ($149\pm4/87\pm3$ mmHg) and non-dippers ($147\pm3/82\pm2$ mmHg), while the nighttime BP was reduced in dippers ($131\pm3/77\pm2$ mmHg) versus no change in non-dippers ($145\pm3/80\pm2$ mmHg). Nocturnal decreases in both cardiac index and stroke index were smaller in non-dippers ($12.0\pm1.2\%$ and $-1.5\pm1.0\%$) than in dippers ($17.5\pm1.4\%$ and $2.2\pm1.1\%$). In both groups BRS increase at nighttime was both significant and to similar degree. Of the primary aldosteronism patients 10 (77%) were non-dipper on a normal salt diet. Salt restriction lowered nighttime BP significantly ($154\pm7/88\pm4$ fell to $140\pm6/78\pm4$ mmHg) but not daytime BP ($158\pm6/90\pm4$ to $150\pm5/85\pm3$ mmHg). These changes were associated with decreases in body weight (58.0 ± 2.1 to 56.6 ± 1.9 kg) and 24-hr average for cardiac index (4.77 ± 0.54 to 3.83 ± 0.19 l/min/m²), whereas HR, TPRI and BRS did not change. In conclusion the hemodynamics of non-dipper EHT is characterized by an inadequate nocturnal decrease in cardiac index, suggestive of relative volume expansion or malsuppressed sympathetic nerve activity. In primary aldosteronism volume expansion seems to be a major cause of blunted nocturnal BP reduction.