

主論文の要旨

**Abnormal Circadian Blood Pressure Profile as a  
Prognostic Marker in Patients with Nonischemic  
Dilated Cardiomyopathy**

〔 非虚血性拡張型心筋症における予後指標としての  
血圧概日リズムの意義 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻

病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

澤村 昭典

## 【緒言】

血圧概日リズムの異常は、一般集団や高血圧集団においては心血管疾患の危険因子であることが知られている。しかしながら、非虚血性心不全患者における、血圧概日リズムの予後に対する意義は明らかになっていない。そこで我々は、非虚血性拡張型心筋症（Nonischemic dilated cardiomyopathy: NIDCM）における、予後指標としての血圧概日リズムの意義に関して調査を行った。

## 【対象及び方法】

2007年1月から2016年2月の間に当院でNIDCMと診断された、連続114例を対象とした。本研究におけるNIDCMは、左室駆出率が50%未満、冠動脈造影において冠動脈の有意狭窄を認めず、心臓超音波検査において血行動態に有意な弁膜症も認めず、心内膜下心筋生検において2次性心筋症が否定された症例とした。全ての症例に自由行動下24時間血圧測定（Ambulatory blood pressure monitoring: ABPM）を施行し、日中血圧平均値と夜間血圧平均値の差を夜間血圧降下度（Nighttime blood pressure fall: NBPF）と定義した。更に、 $\%NBPF = (NBPF / \text{日中血圧平均値}) \times 100$ とし、先行研究に従って、 $\%NBPF \geq 10$ をDipper、 $0 \leq \%NBPF < 10$ をNon-dipper、そして $\%NBPF < 0$ をRiserと定義した。心不全の安定期に検査入院を行い、ABPMと共に血液生化学検査、生理学的検査、そして心臓カテーテル検査における血行動態評価を行った。

フォローアップは、慢性心不全の治療ガイドラインに則って適切に行った。すなわちフォローアップ期間中、ACE阻害薬、 $\beta$ 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を含む心保護薬は、それぞれの症例において、忍容性がある限り増量を行った。本研究におけるエンドポイントは、心臓関連死、予期しない心不全入院、致死性不整脈、急性冠症候群、そして脳卒中とした。

## 【結果】

全体の平均年齢は $53.1 \pm 12.8$ 歳で、女性は33%だった。94%の症例はNYHA心機能分類IもしくはIIに分類された。25例(22%)がDipper、54例(56%)がNon-dipper、そして25例(22%)がRiserに分類された。高血圧、糖尿病、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、喫煙歴といった既往歴に関しては3群間で有意な差は認めなかった。血液生化学検査においては、血清クレアチニン値は有意差を持ってRiserで高値を示していた。(Table 1.)

ABPM測定値に関して、日中血圧の平均値は、3群間で有意差を認めず、かつ収縮期・拡張期ともに3群全てで適正( $\leq 130/80$ mmHg)にコントロールをされていた。しかしながら、夜間血圧に関しては、収縮期・拡張期血圧共にRiserにおいて有意差をもって最も高値を示していた。(Table 2.) 生存解析において、平均1.7年間のフォローアップ期間中に6例で心臓関連死が認められ、Riserの生存率は最も低値であった。(Log-rank  $p=0.001$ , Figure 1A.) 一方、無心血管イベント生存率は3群間で有意差を認めなかった。(Log-rank  $p=0.32$ , Figure 1B.) 単変量のコックス比例ハザード解析に

においては Riser であること [ハザード比 (Hazard ratio: HR) 17.3, 95%信頼区間(95% confidential interval: 95%CI) 2.79-330, p=0.002], 血清クレアチニン値(HR 1.52, 95%CI 1.02-2.24, p=0.04), 及び血清ノルエピネフリン値(HR 1.16, 95%CI 1.01-1.30, p=0.01)が有意な予後規定因子であった。これら3つの変数を含む多変量解析においては Riser であることと, 血清ノルエピネフリン値が独立した予後規定因子であった。(Table 3.)

次いで, 24時間蓄尿検査が可能であった106例を対象として%NBPFの規定因子を同定するために回帰分析を行った。年齢, BMI, 睡眠時無呼吸指数 (Apnea-hypopnea index: AHI) は有意な規定因子ではなく, 血清クレアチニン値 ( $\beta = -0.15$ , p=0.04) と24時間蓄尿中ノルエピネフリン濃度 ( $\beta = -0.39$ , p=0.0001) のみが独立した規定因子として同定された。(Table 4.)

### 【考察】

本研究において, 我々は血圧概日リズムの異常, とりわけ Riser であることは, NIDCM においても心臓関連死の独立した規定因子となりうることを示した。また, NIDCM において血圧概日リズムは, 腎機能(血清クレアチニン値)や交感神経活性(24時間蓄尿中ノルエピネフリン濃度)によって規定されていることを示した。

本研究対象である安定期の NIDCM においては, 日中血圧は Dipper, Non-dipper, Riser の3群で有意差はなく, 共に適正にコントロールされていた。しかし, 夜間血圧は Riser 群で有意に高値を示しており, 日中血圧ではなく夜間血圧によって血圧概日リズムが規定されていることが明らかになった。つまり, 日中血圧の降圧不良によって Dipper を呈したり, 逆に日中血圧の過度な降圧で Riser を呈したりする可能性も考慮されたが, 実際には本研究対象においては, 日中血圧は適正であったにも関わらず, 夜間血圧の異常によって血圧概日リズムの異常を呈していた。

血圧概日リズム異常の発生機序としては, 年齢, 肥満, 睡眠時無呼吸なども関与することが報告されているが, 本研究対象においては交感神経活性の賦活化と腎機能の低下が%NBPF を低下させる要因として同定された。ナトリウム感受性の高血圧患者群においては, 食塩の過剰摂取によって血圧概日リズムが異常となることが報告されている。これは, 塩分の過剰摂取によって過剰となった体液を日中だけでは排泄しきれないために, 本来は夜間に抑制されるはずの交感神経を逆に賦活化することによって圧利尿を促し, 体液量の是正を図っているものと考えられている。今回対象とした NIDCM においても, 心不全を原因として体液の過剰となり, 上記と同様な機序によって交感神経の賦活化を介して血圧概日リズムが異常となっている可能性が考えられた。また, 腎機能が低下していることも体液過剰を増幅する因子として働いているものと考えられた。

### 【結語】

血圧概日リズム異常は心臓関連死の規定因子であった。日中血圧が適正にコントロ

ールされていても、夜間血圧が高値であることによって血圧概日リズム異常を呈しており、その機序として交感神経系の賦活化が関与している可能性が示唆された。