原　著

閉経後高血圧の診断方法と治療法の検討

小林　和裕

Study For Examining of Evaluation of Blood Pressure (BP) and Investigation of Hypertensive Therapy in Postmenopausal Women

Kazuhiro Kobayashi (Department of Nephrology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

Study I: This study was carried out to determine whether non-invasive assessment of cardiovascular system discriminates white coat hypertension (WCH). The major reason is the high prevalence of WCH in these subjects and it remains uncertain whether WCH is associated with cardiovascular risk. Women were required to be naturally menopausal; at least 1 year, but not greater than 5 years, past their menstrual period. Exclusion criteria were past history of preeclampsia or eclampsia, severe illness such as myocardial infarction and stroke within 6 months, having used estrogens or progestins within 3 months, being treated with antihypertensive agents or with non pharmacological therapy such as reduction of daily salt, and proteinuric nephropathy. In addition, secondary hypertension was excluded as possible. WCH was defined if subjects who had BP more than 150/90 mmHg at office had to have both mean systolic and diastolic pressures below 120/80 mmHg at home. Forty-four subjects, mean age 52 years, recruited from the outpatients clinic, were examined. BPs at office and home, pulse wave velocity (PWV), and augmentation index (Aix) were recorded. Left ventricular diameter, septal wall thickness, and left posterior wall thickness were assessed by M-mode echocardiography after selecting the measurement section by B-mode echocardiography. Twenty patients were diagnosed as having WCH based on the criteria in the trial. We found that the patterns of pulse wave were different between subjects with WCH and those with hypertension. The most prominent difference was the levels of Aix. In subjects with WCH, Aixs were 25.6±3.8 compared to 38.6±4.5 mmHg in those with hypertension. Moreover, PWV of subjects with WCH were 6.05±0.53 and those of with hypertension were 8.45±0.72 m/sec ($p<0.01$). In addition to these findings, there was a significant association between the values of home systolic BP but not those of office systolic BP and PWV, Aix and LV mass index. When we combined the data of LV mass index and Aix, white coat hypertension was easily segregated from hypertension. The combination of self BP monitoring, echocardiographic data and Aix and PWV would be powerful indicators for treatment of hypertension in postmenopausal women.

Study II: To assess the efficacy of the various classes of antihypertensive drugs in postmenopausal women with hypertension. Women were required to be naturally menopausal; at least 1 year, but not greater than 5 years, past their menstrual period. Exclusion criteria were past history of preeclampsia or eclampsia, severe illness such as myocardial infarction and stroke within 6 months, having used estrogens or progestins within 3 months, and proteinuric nephropathy as well as surgically menopausal. 114 women who participated in this study after informed consent were obtained. These women were diagnosed as having hypertension based on BP of more than 140/90 mmHg at clinic as well as on self-reported BP of more than 130/85 mmHg at home. If both levels of BP were not satisfied with the criteria, such patients were also excluded. All antihypertensive medications were withdrawn 6 weeks before the initiation of the study. All patients were randomly assigned in equal numbers to the following therapeutic groups; A) losartan, 50 mg daily and trichlormethiazide 2 mg twice a week and B) cilnidipine, a calcium channel blocker, 5 mg and arotinolol, an $\alpha\ \beta$ blocker, 10 mg daily. Three groups were retrospectively segregated according to pulse pressure (PP) at the start of the study: Group I (n= 24); more than 65 mmHg: Group II (n=58); below 64 to more than 45 mmHg and Group III (n=32); below 44 mmHg. In Group I, combination therapy with B) reduced systolic BP much more compared to that with A) (169±2/88±5 to 133±2/73±5 vs 169±2/88±5 to 149±2/66±5 mmHg, $p<0.05$). On the other hand, in Group III, A) decreased diastolic BP as well as systolic BP (152±2/106±2 to 123±1/78±1 vs 149±2/107±2 to 129±2/84±1 mmHg, $p<0.05$). In Group II, there was no significant difference between two antihypertensive regimens. Other three biological markers were not influenced by any type of treatment. PP before starting medication of hypertension may be useful for the choice of antihypertensive drugs.

Combining these two studies, it is suggested that evaluation and treatment of hypertensive postmenopausal women would be much more investigated than previously and be needed much work to be carried out.

Keywords: White coat hypertension, Pulse wave velocity, Pulse pressure

J Saitama Med School 2003;30:51-60 (Received December 10, 2002)

埼玉医科大学腎臓内科学教室〔平成14年12月10日 受付〕

緒　言

女性と男性とでは心血管病変の進展過程が異なることがよく知られている．とくに女性の場合には閉経期を1つの転機として，心血管病変に深く関連する血圧や脂質代謝が大きく変化することが認められている[1, 2]．しかし血圧についてみると，ガイドラインで一部触れられているが[3]，実際にどの様な特徴があり，さらに問題となる点は何かについてはほとんど述べられていないのが現状である．昨今は大規模研究を中心として臨床研究も多く，更年期女性を取り上げた研究もいくつか報告されている[4]．

更年期になると，不規則な月経周期や閉経により身体的不安定とともに精神的不安が増大し，血圧値はこれらの影響をうけることが予想され，いわゆる白衣高血圧を認めやすくなる．臨床研究において白衣高血圧が病的であるかないかは結論が出ていない[5]．多くの研究において白衣高血圧は，標的臓器障害の有意な増加をおこさないとしているが[6, 7]，Riddらは白衣高血圧患者において正常血圧者と比較し有意な左室肥大の発症を認めると報告している[8]．そこで，まず研究1では，女性において左室肥大との強い関連が報告されている[9]動脈の硬化度（arterial stiffness）を検討することが重要であると考え，閉経後女性において家庭血圧，外来血圧を測定し，心エコー所見，脈波速度，さらに左室肥大，頚動脈内膜，中膜厚や動脈硬化や臓器障害と密接に関連するとされている増大係数（Augmentation Index: Aix）[10]により動脈の硬化度と白衣高血圧の関連について検討した．

つぎに研究2ではどのような降圧薬による治療が更年期女性に適しているかを検討した．現在，高血圧患者の血圧コントロールにはしばしば二剤以上の降圧薬が必要であるとされている[11]．なぜなら同程度の血圧コントロールをするためには一剤を増量するよりも，慎重に選択した低用量の二剤以上の併用療法により副作用を生じることなく目標血圧を達成しうるし，治療中のQOL（Quality of life）の改善をもたらすことが考えられるからである[12-14]．そこで研究2では，閉経後高血圧女性においてどのような降圧薬の併用療法が選択の基準になりえるか，治療の反応性が各個人において定量化できるかということを，脈圧を指標として検討した．

患者と方法

研究1＜白衣現象を示した閉経後女性の血圧，心エコー，脈波速度の検討＞

対　象

埼玉医科大学病院および関連施設に外来通院中の44症例を対象とした．登録以後2か月間を観察期間とした．閉経後一年以上五年未満であり，子癇前症，子癇の既往，6か月以内の心血管障害，脳血管障害，3か月以内の女性ホルモン補充療法の既往，蛋白尿を伴う腎症を認めないものとした．外科処置による閉経の患者は除外した．登録時にすでに高血圧に対して薬物療法あるいは医師の指導による非薬物療法を受けている症例，明らかな二次性高血圧は除外した．

白衣高血圧の定義

本研究では2か月間の外来受診時血圧の平均値が150/90 mmHg以上であるにもかかわらず2か月間の家庭血圧の平均値が120/80 mmHg以下である症例を白衣高血圧と定義した．観察期間終了後，この定義に基づき対象患者を白衣高血圧群，高血圧群の二群に分けて解析を行った．

血圧測定

外来受診時の血圧は午前9時から11時までの間に水銀血圧計で測定した．コルトコフの第1音を収縮期血圧，第5音を拡張期血圧とした．血圧は坐位安静5分後と10分後の二回測定し，その平均値を外来受診時の血圧値とした．また，患者全員に家庭での血圧測定法を指導した後，自宅で起床後30分以内と夕食前の1日2回，坐位で週2回以上血圧を測定し，これを記録させた．家庭血圧測定には，カフオシロメーターの原理で測定するセミオートマチック機器で，拡張期および収縮期血圧，脈拍数をデジタル表示するHEM401C（オムロン（株），東京）を使用した．これは外来受診時に水銀血圧計と比較することにより，その精度をチェックした．カフを巻く位置や強さなど，家庭での血圧測定が正確に行われているかどうかは看護スタッフによってチェックされた．血圧測定には患者の上腕周囲径が14 cm以下であったため通常のカフを使用した[15]．

脈波測定[16]

脈波速度は橈骨動脈でペン型Millar圧力計を用いたSphygmoCor（PWV Medical Ltd, Sydney, Australia）を使用して測定した．この方法を用い約10秒間記録した脈波速度を評価に供した．それぞれの末梢脈波を変換し中心脈波を得て[17]，このデータは直接携帯型パーソナルコンピューターに記録した．毎回の測定において，20規則的な脈波形が得られた後，これらを積算可能なソフトウェアを用い平均末梢脈波形およびその変換により中心脈波形を導き出した．さらにこれらの数値からAixと脈波速度が算出された．Aixは中心動脈波形の第1ピークと第2ピークの差と定義され，脈圧のパーセンテージで表わした．脈波速度は橈骨動脈で記録された末梢脈波形から記録した．

心エコー検査

左室の拡張末期径および収縮末期径，心室中隔径，左室後壁径をBモード心エコーで測定部位を選択した後にMモードで測定した．左室心筋重量係数（LVMi）をDevereuxらの方法を用いて求めた[18]．これらのデータは心収縮5回以上の平均値を用いた．心エコーは治療開始前と観察終了時に施行した．

統　計

データの記載は平均値±標準誤差とした．ただし白衣高血圧群と高血圧群間の心エコーおよび脈波の測定データはノンパラメトリックテストで評価した．対応のない2群の差の検定はMann-Whitney Uテストを適用した．単純回帰分析で脈波速度，増幅度，収縮期および拡張期血圧を分析した．危険度5%未満を統計学的に有意差ありとした．

研究2＜脈圧からみた適切な降圧薬の使用法の検討＞

対象は埼玉医科大学病院および関連施設における女性高血圧患者のうち，閉経後一年以上五年未満であり，子癇前症，子癇の既往，6か月以内の心血管障害，脳血管障害，3か月以内の女性ホルモン補充療法の既往，蛋白尿を伴う腎症を認めないものとした．外科処置による閉経の患者は除外した．また高血圧の基準は外来受診時140/90 mmHg以上[3]かつ家庭血圧の平均で135/80 mmHg以上[19]とした．また登録前に降圧治療が行われていたものは，高血圧の基準を満たすものとした．本研究の趣旨について十分な説明をした上で同意を得た114名に対して，6週間の観察期間をおいた．この間すでに降圧治療がされていたものに対してはすべての降圧薬を中止した．

観察期間中に114名を無作為に以下の二群として，治療を開始した．治療群Aロサルタンカリウム（アンギオテンシン受容体拮抗薬）50 mg/日＋トリクロルメチアジド（サイアザイド系利尿薬）2 mg週二回，治療群Bシルニジピン（カルシウム拮抗薬）5 mg/日＋塩酸アロチノロール（$\alpha 1\beta$遮断薬）10 mg/日．降圧薬治療開始前の2週間で外来および家庭血圧の測定をそれぞれ2回以上行った．治療期間は3か月間とした．外来受診時は10分間の座位安静後，血圧と心拍数を同一のオシロメトリックモニターでそれぞれ3回測定した．外来受診時間はなるべく一定とし，毎回予想される副作用に関連した質問をおこなって出現しないことを確認した．各治療群の降圧効果は治療期間終了時の外来血圧測定値で判定した．140/90 mmHg以下を治療効果あり，それ以上を治療効果なしと判定した．

統　計

データは平均値±標準誤差で表記した．分散分析法で総群間の比較を行い，Neuman-KeulsのPosthocテストで有意差の検定を行った．

結　果

研究1

1）患者背景

Table. 1に開始時における高血圧群，白衣高血圧群の基礎値を示す．二群間で各測定値に有意差は認めなかった．

2）家庭血圧，外来血圧，脈波速度，Aix（Table. 2）

外来血圧は収縮期および拡張期血圧ともに白衣高血圧群と高血圧群で有意差を認めなかったが，白衣高血圧群では家庭血圧は有意に低かった．脈波速度およびAixは高血圧群に比し白衣高血圧群で有意に低かった．一方家庭収縮期血圧は脈波速度（Fig. 1）およびAix（Fig. 2）と有意な相関を認めたが，外来血圧では相関しなかった（Fig. 3）．

3）心エコー所見

心エコーデータでは二群間で有意な差は認めなかったが（Table. 3），LVMiとAixの間に有意な相関を認めた（Fig. 4）．

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of postmenopausal hypertensive women: white coat hypertensive and essential hypertensive subjects

Parameters	Hypertensive patients	White coat hypertensive patients
Age (year)	53.2 ± 3	53.7 ± 3
BMI (kg/m2)	24.3 ± 1.2	24.5 ± 1.1
Total Cholesterol (mg/dl)	201 ± 22	230 ± 8
Fasting Glucose (mg/dl)	118 ± 5	106 ± 9

Table 2. Office and home blood pressure, PWV, and Aix in hypertensive and white coat hypertensive postmenopausal women. Data expressed in mean±SEM. * means $p<0.05$ vs hypertensive women

	Hypertensive patients (n=24)	White coat hypertensive patients (n=20)
Office SBP (mmHg)	167.9±4.8	170.7±6.5
DBP	88.5±7.0	91.8±9.1
Home SBP	144.3±7.1	123.1±4.3 *
DBP	84.3±3.8	76.3±7.5
PWV (m/sec)	8.6±1.9	6.0±1.9 *
Aix	27.3±2.2	23.6±2.1 *

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PWV: pulse wave velocity; Aix: augmentation index

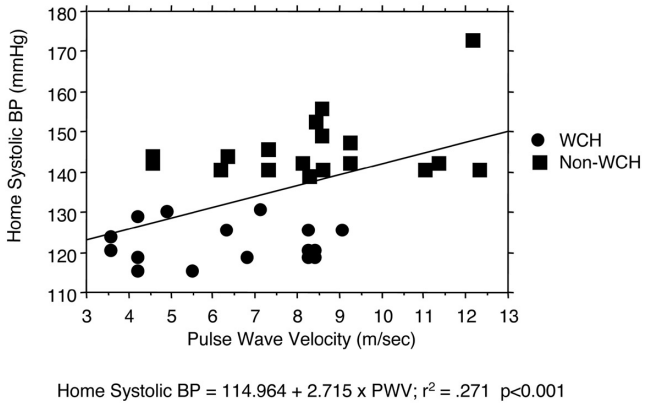

Fig. 1. The relationship between home systolic blood pressure and pulse wave velocity in hypertensive (non-WCH) and white coat hypertensive (WCH) postmenopausal women. Circles represent WCH cases, and squares represent non-WCH cases.

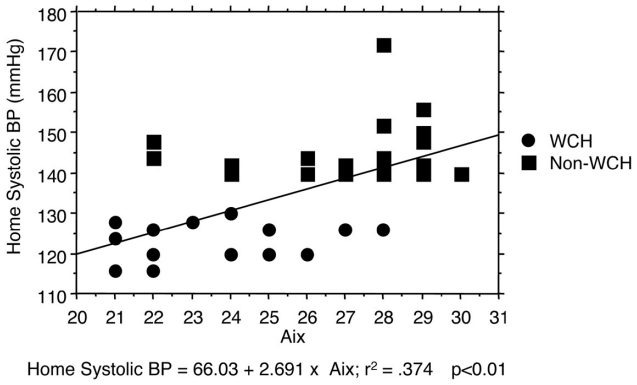

Fig. 2. The relationship between home systolic blood pressure and augmentation index (Aix) in hypertensive (non-WCH) and white coat hypertensive (WCH) postmenopausal women. Circles represent WCH cases, and squares represent non-WCH cases.

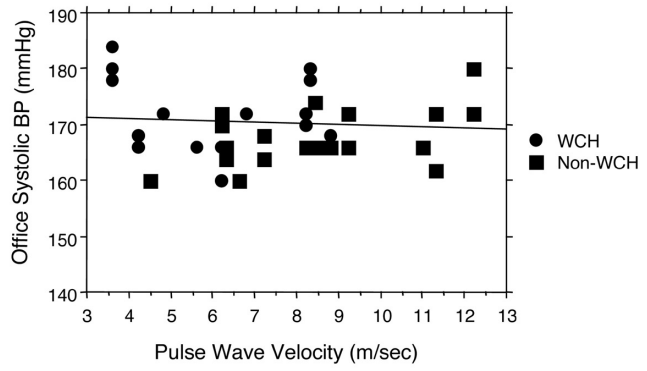

Fig. 3. The relationship between office systolic blood pressure and pulse wave velocity in hypertensive (non-WCH) and white coat hypertensive (WCH) postmenopausal women. Circles represent WCH cases, and squares represent non-WCH cases.

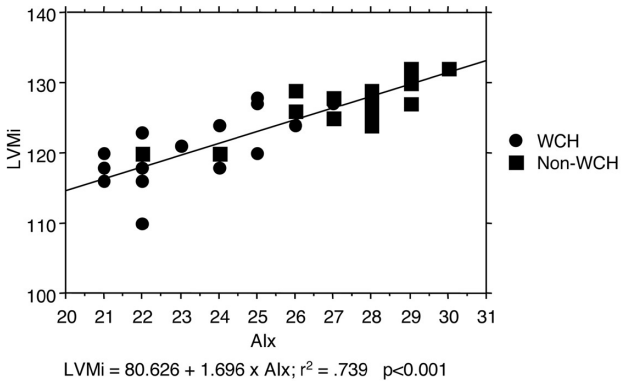

Fig. 4. The relationship between augmentation index (Aix) and LV mass index (LVMi) in hypertensive (non-WCH) and white coat hypertensive (WCH) postmenopausal women. Circles represent WCH cases, and squares represent non-WCH cases.

研究 2

1）患者背景

全症例の治療開始前のデータを Table. 4 に示す．すべての項目について二群間に有意差は認めなかった．

2）血圧の変化

Fig. 5 に両群の 3 か月間の血圧変化を示す．両治療群とも 3 か月後には収縮期および拡張期血圧の有意な低下を認めたが，両群間に変化は認めなかった．この結果から治療開始時の脈圧により，治療群に関係な

Table 3. Echocardiographic parameters in hypertensive and white coat hypertensive postmenopausal women. Data expressed in mean ± SEM

	Hypertensive patients(n=24)	White coat hypertensivepatients (n=20)
PWT	11.5 ± 0.1	10.2 ± 0.2
IVST	11.8 ± 0.3	10.5 ± 0.2
LVDd	42.2 ± 1.0	42.8 ± 0.4
LVDs	32.6 ± 1.0	33.4 ± 0.6
EF	79 ± 1	82 ± 1
LVMi	121 ± 7	120 ± 8

PWT: Posterior wall thickness (mm), IVST: Intraventricular septal thickness (mm), LVDd: Left ventricular diameter of diastole (mm); LVDs: Left ventricular diameter of systole (mm), EF: Ejection fraction (%), LVMi: Left ventricular mass index

Table 4. Baseline demographic and clinical characteristics of postmenopausal hypertensive women in the two treatment group

Parameters	Losartan + trichlormethiazide	Cilnidipine + arotinolol
Age (year)	52.3 ± 2.1	52.5 ± 2.3
BMI (kg/m2)	24.3 ± 1.2	24.5 ± 1.1
Total Cholesterol (mg/dl)	225 ± 12	230 ± 8
Fasting Glucose (mg/dl)	112 ± 6	110 ± 7

く以下の 3 群に分けて後ろ向きに検討した．治療開始時の脈圧が 65 mmHg 以上の群（第 1 群）は 24 名で，治療群 B の治療薬が治療群 A に比較して，収縮期血圧に対する効果が著明であった（Fig. 5-A，治療群 A 169±2/88±5 から 149±2/66±5 mmHg，治療群 B 169±2/88±5 から 133±2/73±5 mmHg，$p<0.05$）．また治療開始時の脈圧が 44 mmHg 以下の群（第 3 群）は 32 名で，治療群 A の治療薬が治療群 B に比較して，拡張期血圧に対する効果が著明であった（Fig. 5-C，治療群 A 152±10/106±8 から 132±3/78±5 mmHg，治療群 B 153±6/896±7 から 143±3/87±5 mmHg，$p<0.05$）．治療開始時の脈圧が 45 mmHg 以上 64 mmHg 以下の群（第 2 群）は 58 名と最も多かったが，治療薬の降圧効果に差はみられなかった（Fig. 5-B）．

治療終了時の降圧目標の達成率は，第 1 群では治療群 A で 0 %，治療群 B で 100 %，第 2 群では治療群 A で 90 %，治療群 B で 85 %，第 3 群では治療群 A で 100 %，治療群 B でも 100 % であった，第 1 群のみで治療群 A と治療群 B の降圧目標の達成率に有意差を認めた．

3) 脈圧の変化

Table. 5 に治療期間中の脈圧の変化を示した．第 1 群では治療群 B の治療薬が治療群 A に比べて有意に脈圧を減少させた．逆に第 3 群では治療群 A の治療薬が治療群 B と比較して有意に脈圧を減少させた．

4) 心拍数の変化

Table. 6 に心拍数の変化を示した．治療群 B の治療薬では治療前後で心拍数の有意な減少を認めた．また治療群 A では第 1 群，第 2 群において有意な心拍数の減少を認めた．

5) 副作用

3 か月の治療期間中に脱落した症例はなく，投与中止を必要とするような重大な副作用も認めなかった．治療群 A の 2 名と治療群 B の 4 名が血圧の急激な低下によると考えられる軽度の頭痛を訴えた．いずれの症例でも一時的に降圧薬内服を中止したところ，症状の改善を認め再度内服が可能であった．

考　案

白衣高血圧はオフィス高血圧あるいは外来時高血圧とも表現され，通常病院外では正常血圧であるものと定義される．しかしながら病院外での正常血圧値については多くの議論があり，日中の家庭血圧値とする報告や 24 時間連続携行血圧測定の結果とすべきとの報告など様々である[20]．本研究で我々は白衣高血圧の評価に家庭血圧測定を使用した．白衣高血圧の診断に家庭血圧測定が有用であるかはいまだ結論が出ていないが，一般に家庭血圧測定は白衣効果の影響を受けず[21]，白衣高血圧の診断に連続携行血圧計のかわりに用いることが可能であるとの報告もある[22]．緒家の報告をまとめてみると家庭血圧測定で収縮期血

圧が 130-135 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 85 mmHg 以上が高血圧と考えられている[19, 23]．本研究において白衣高血圧と診断された群では自宅血圧が 120/80 mmHg 未満，高血圧群ではそれ以上であった．したがっていままで高血圧と診断されていた中には白衣高血圧が存在する可能性が示唆された．

白衣高血圧の病的意義，すなわち高血圧と同様にその合併症の危険因子であるか否かに関してはいまだ種々の見解がある[5, 24]．Pickering らは 739 人を対象にプロスペクティブに 5 年間追跡調査し分析したところ，心血管疾患の発生率は白衣高血圧患者で 2.1%，高血圧患者で 4.4%と報告している[25]．一方，正常血圧群に比し白衣高血圧群で左室容量の増加を認めたとする報告があり[26, 27]，2 群間の左室容量の違いは正常血圧者の家庭血圧と左室容量の関係を反映している可能性がある．白衣高血圧における心血管系のリス

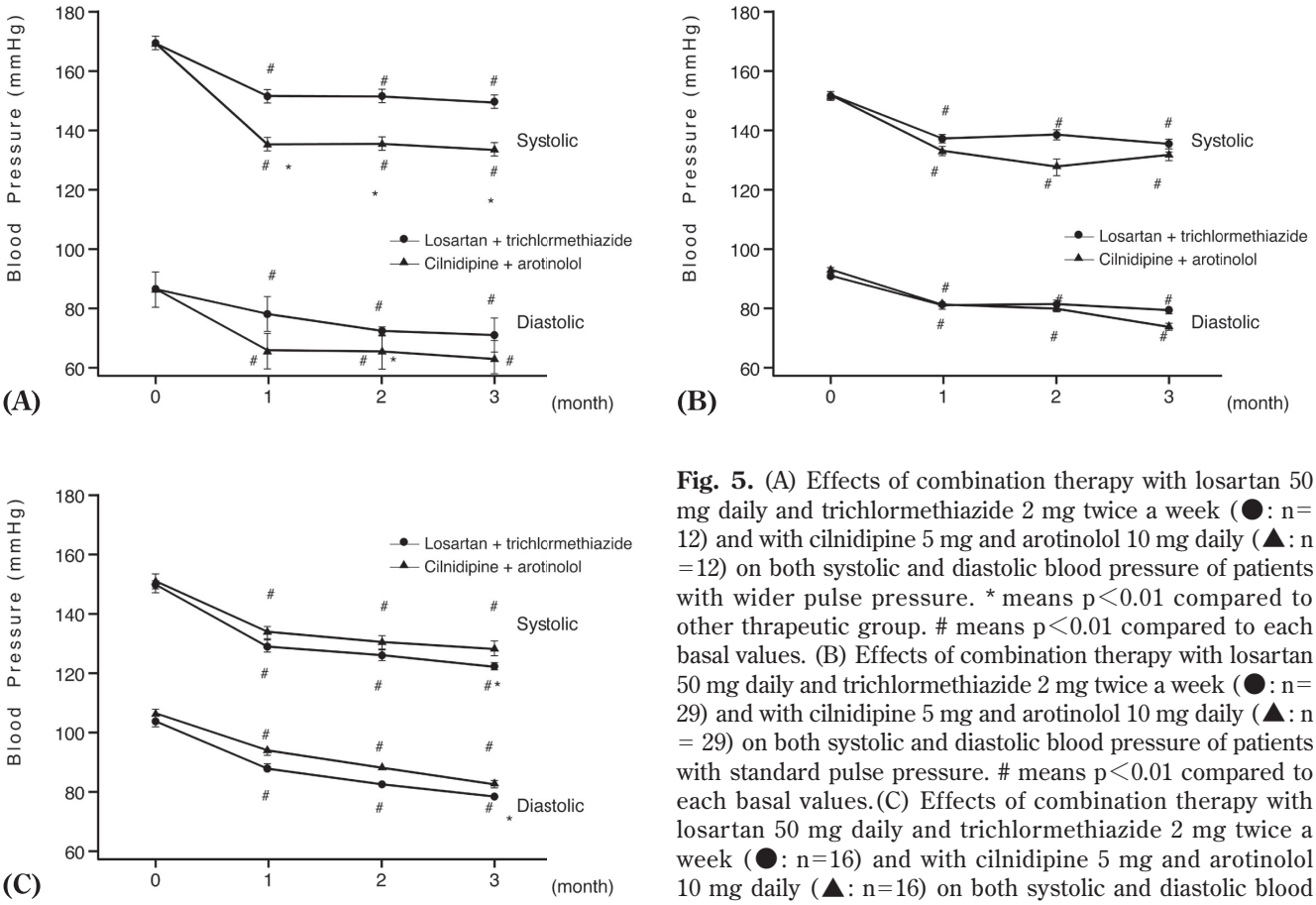

Fig. 5. (A) Effects of combination therapy with losartan 50 mg daily and trichlormethiazide 2 mg twice a week (●: n=12) and with cilnidipine 5 mg and arotinolol 10 mg daily (▲: n=12) on both systolic and diastolic blood pressure of patients with wider pulse pressure. * means $p<0.01$ compared to other thrapeutic group. # means $p<0.01$ compared to each basal values. (B) Effects of combination therapy with losartan 50 mg daily and trichlormethiazide 2 mg twice a week (●: n=29) and with cilnidipine 5 mg and arotinolol 10 mg daily (▲: n=29) on both systolic and diastolic blood pressure of patients with standard pulse pressure. # means $p<0.01$ compared to each basal values.(C) Effects of combination therapy with losartan 50 mg daily and trichlormethiazide 2 mg twice a week (●: n=16) and with cilnidipine 5 mg and arotinolol 10 mg daily (▲: n=16) on both systolic and diastolic blood pressure of patients with narrow pulse pressure. * means $p<0.01$ compared to other thrapeutic group. # means $p<0.01$ compared to each basal values.

Table 5. Changes in pulse pressure in group 1 (more than 65 mmHg), group 2 (below 65 to more than 45 mmHg) and group 3 (below 45 mmHg). *express $p<0.05$ vs baseline respectively.

		baseline	3 months
Group 1	A	81 ± 14	79 ± 14
	B	81 ± 14	67 ± 14*
Group 2	A	58 ± 6	54 ± 6
	B	57 ± 6	53 ± 6
Group 3	A	44 ± 2	35 ± 2*
	B	43 ± 2	45 ± 2 (mmHg)

Table 6. Changes in heart rate in group 1 (more than 65 mmHg), group 2 (below 65 to more than 45 mmHg) and group 3 (below 45 mmHg). *$p<0.05$ compared to the basal values.

		0	1	2	3 (months)
Group 1	A	80 ± 6	76 ± 5	76 ± 6	75 ± 3*
	B	80 ± 5	75 ± 5	75 ± 4*	75 ± 4*
Group 2	A	73 ± 4	69 ± 6	65 ± 4*	67 ± 5*
	B	75 ± 5	75 ± 5	71 ± 2*	71 ± 3*
Group 3	A	71 ± 5	69 ± 4	68 ± 4*	68 ± 5
	B	76 ± 5	68 ± 6	65 ± 5*	68 ± 4* (bpm)

クが相対的に低いといったこれらのプロスペクティブな研究は，標的臓器障害の cross-sectional 研究において証明されている．Sokolowら[28]は標的臓器障害のない患者はそれがある患者よりも，外来での血圧と家庭血圧の差が大きいと述べている．本研究で，左室心筋重量係数は家庭収縮期血圧とは有意な相関を示したが，外来血圧とは相関を認めなかったことより，左室重量係数は家庭測定血圧値と相関することが考えられる．さらに左室心筋重量係数は高血圧，白衣高血圧にかかわらず Aix と相関を認めた．この所見は Aix が正常血圧，高血圧にかかわらず左室肥大の程度と相関するという過去の報告と一致する[29, 30]．さらに本研究で対象とした閉経後女性において，脈波速度も収縮期血圧と有意に相関した．脈波速度は平均血圧の上昇に依存せず，年齢とともに増加することが報告されている[17]．これらのデータより閉経後女性において心血管系疾患は血管抵抗のみならず，長年にわたる高血圧や著しく拡大した脈圧によっても引き起こされる可能性があるといえる．これらの所見は，閉経後女性の高血圧治療において重要な意義を持つと考えられる．すなわち自宅血圧の程度，Aix と脈波速度，左室容量を測定することが診療の方針を決めるため一つの指針となる可能性があると考えられた．一方この研究 1 の目的は，閉経後女性の外来および家庭血圧，心エコー，動脈のトノメトリーと白衣現象の関連を明らかにすることであった．本研究では正常血圧者のデータと比較検討しなかったため，白衣高血圧患者のデータが正常血圧者のそれと異なるかどうかは決定できない．またこれらのデータは cross-sectional study のため，閉経および性ホルモン値低下の影響かどうかは明らかでない．したがってこれらの面も含めた検討が今後の検討課題として残された．また実際に本研究で行った検査をすべての軽症高血圧患者におこなうことは，医療経済の観点からからみると必ずしも適切とは言えない．そこで脈波速度と関連が深いとされており，特別な検査を必要としない脈圧を，降圧治療のひとつの指標として検討する試みを研究 2 でおこなった．

研究 2 においては，閉経後女性に対する降圧療法開始時における脈圧の重要性を示した．脈圧の大きい女性では，カルシウム拮抗薬とα1β遮断薬の併用が血圧をより下げて，治療への反応率も高かった．対照的に脈圧の小さい症例ではアンギオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬の併用が脈圧をより下げた．閉経は中年において大動脈の硬化度を上昇させ，収縮期血圧と脈圧の増加をおこすとされている．しかし本研究では，高血圧を認める閉経後女性すべてが収縮期血圧と脈圧の増加を認めたわけではなかった．すなわち脈圧が 65 mmHg 以上で 21％，脈圧が 64 から 45 mmHg で 51％，脈圧が 44 mmHg 以下で 28％であった．これには閉経という規則的な月経周期を持つ状態から卵巣不全を来たす過程において，さまざまな要因が複雑に関与していることが考えられる．Staessenら[9]の報告によると，閉経は加齢に伴う収縮期血圧の急激な上昇を伴い，拡張期血圧の上昇を示す．また他の重要な因子としては閉経後女性の肥満が考えられる．Shelleyら[31]は，閉経への移行期には BMI の増加に比例して拡張期血圧の上昇をみとめることを報告している．しかしながら本研究においても閉経後女性という違いはあるが，BMI の増加を認めていないように，体重増加が血圧の変化に影響した可能性は少ないことより，現在のところ閉経後女性の高血圧治療は一般の高血圧患者と同様になされている[3]．現在大規模臨床研究での成績が不充分であるが閉経後女性の降圧薬選択はその臨床研究の結果に基づき，治療効果と同様に安全性と忍容性に注意してなされるべきであると考えられる．閉経後女性に対する降圧薬の検討をおこなった唯一の研究では，ACE 阻害薬の moexipril は，利尿薬の hydrochlorothiazide と同様の効果を示し，併用が有用であるとの報告がなされた[32]．坐位での拡張期血圧が 95-114 mmHg の閉経後女性 97 名に，moexipril と hydrochlorothiazide を併用投与したところ良好な降圧効果が認められた．この研究において，hydrochlorothiazide の副作用として，血清尿酸値の上昇，血漿血糖値の上昇，総コレステロール /HDL 比の上昇，HDL の低下が報告された．本研究で用いた losartan は，尿酸排出促進作用があり，hydrochlorothiazide による無症候性高尿酸血症患者に対して，21 日間の投与により血清尿酸値を有意に低下させた報告がある[33]．これに加え losartan は脂質代謝，糖代謝に影響をおよぼさない[34]．これらのエビデンスに基づき，我々は閉経後女性の高血圧治療にロサルタンとトリクロルメチアジドの併用投与を施行した．

一方アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬と対照的に，高血圧治療に対するカルシウム拮抗薬の役割が以前より議論されている[9, 35, 36]．これらの議論では残念ながらカルシウム拮抗薬の有用性に関する結論は得られていない．Dickersonら[37]は，降圧薬併用療法において A(アンギオテンシン変換酵素阻害薬)，B（β遮断薬)，C（カルシウム拮抗薬), D（利尿薬) ルールを提案している．なぜなら各高血圧患者において降圧薬に対する反応が異なるため，各患者の状態に合わせた選択が可能であるからである．このルールに従うと，α1β遮断薬が選択されるならば，カルシウム拮抗薬もしくは利尿薬の併用が望ましい．本教室の既報において[15, 38]，カルシウム拮抗薬とα1β遮断薬の併用療法は腎障害患者において有意な降圧作用と標的臓器保護作用を示した．この結果は本研究の対象である，動脈硬化と

心血管系イベントのハイリスクグループと考えられる高血圧を伴った閉経後女性にも当てはまると考えられる[39]．本研究は閉経後女性において，こうした知見に基づいて組み合わせを決定したアンギオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬の併用療法と，カルシウム拮抗薬とα1β遮断薬の併用療法の降圧効果と安全性について比較した．その結果いずれの併用療法ともに閉経後女性の高血圧において良好な血圧コントロールが得られ，両群間に統計学的な有意差は認めなかった．

収縮期血圧は主に心収縮力，動脈硬度，脈の伝導に際しての反射波の影響をうけ，拡張期血圧は動脈硬度，末梢血管抵抗の影響を受ける．降圧薬は，さまざまなメカニズムで反射波の大きさとタイミングを変化させることにより脈圧を減少させうる．β遮断薬は左室収縮力を変化させることにより動脈脈圧を減少させうる．アンギオテンシン変換酵素阻害薬は高血圧患者の大動脈コンプライアンスを改善させることが知られている[17]．本研究では観察期間を短期としたため目標血圧の達成を目的とせずに，まず一定容量の降圧薬を投与した．それでもシルニジピンとアロチノロール併用療法はロサルタンとトリクロルメチアジド併用療法に比較して，有意に脈圧を減少させた．本研究では大動脈のピーク値を測定しなかったが，β遮断薬は脈圧に影響を与えるその値を減少させると報告されている[17]．さらに併用療法は互いの降圧作用を増強させ，単一療法に伴う副作用の出現を減じうる．研究2でおこなった二種類の併用療法では，利尿薬はアンギオテンシン受容体拮抗薬の降圧作用，尿中蛋白尿減少効果を減少させることが知られている．さらにアンギオテンシン受容体拮抗薬のロサルタンは利尿薬の重大な副作用である高尿酸血症に対して効果がある．今回のもう1つの併用療法はカルシウム拮抗薬とα1β遮断薬の併用であり，カルシウム拮抗薬により生じる反射性の頻脈を減少させた可能性がある．この研究2より高血圧治療前の脈圧測定は降圧薬選択の決定にあたり有用であると考えられた．

今回の臨床研究では2つの視点から更年期の女性の血圧に焦点をあて検討をおこなったが，二つの研究を合わせて考えると，閉経期女性の降圧療法において，PWVやAixといった血管障害度は重要であるが，家庭血圧がその指標となりうること，また血管の変化を反映するとされる脈圧も，降圧薬選択の際にその効果を予測する指標として有用である可能性が示唆された．

要 約

1）外来通院中の閉経後高血圧患者44症例（平均年齢52歳）を対象として，外来血圧，家庭血圧，脈波速度とAix，心エコーを測定したところ，20人の患者が白衣高血圧の基準を満たした．脈波パターンが白衣高血圧と高血圧で異なり，特に脈波速度増大（Aix）の程度の違いが認められた．
2）白衣高血圧患者の脈波速度は6.05±0.53 m/sec，高血圧患者で8.45±0.72 m/secで有意な差が認められた（$p<0.01$）．さらに，家庭血圧はPWV，Aix，左室径と有意な相関を認めたが，外来血圧はそれらと有意な相関は認めなかった．
3）閉経後女性の高血圧に対する降圧薬併用療法の効果を評価した．カルシウム拮抗薬とα1β遮断薬の併用はアンギオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬の併用に比べて，脈圧の大きい群で降圧効果が著明であった．逆に脈圧の小さい群ではアンギオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬の併用が降圧効果が高かった．
4）閉経期女性において，外来血圧のみを指標とした降圧療法には限界がある可能性があり，PWVやAixといった血管障害度は重要であるが，家庭血圧がその指標となりうること，また血管の変化を反映するとされる脈圧も，降圧薬選択の際にその効果を予測する指標として有用である可能性が示唆された．

謝 辞

本稿を終えるにあたり，御指導御校閲を賜わりました埼玉医科大学腎臓内科鈴木洋通教授に深謝致します．なお本研究の内容の一部は第24回，25回日本高血圧学会総会（2001年大阪，2002年東京），第19回国際高血圧学会（2002年プラハ）において発表した．

引用文献

1) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann J, Montolese M, et al. Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996; 334: 939-45.
2) Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. Hypertension 1998; 32: 764-9.
3) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
4) Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual

patient data from randomized, controlled trials.The INDANA Investigators. Ann Intern Med 1997; 126: 761-7.
5) Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. JAMA 1983; 249: 2793-8.
6) White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. JAMA 1989; 261: 872-3.
7) Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Neilsen JW, Nielsen WB, Madsen NH. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. Am J Hypertens 1993; 6: 282-6.
8) Rudd P, Price MG, Graham LE, Beilstein BA, Tarbell SJ, Bacchett P, st al. Conseqeunces of worksite hypertension screening. Differential changes in psychosocial function. Am J Med 1986; 80: 853-60.
9) Staessen JA, van der Heijden-Spek JJ, Safar ME, Den Hond E, Gasowski J, Fagard RH, et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. J Hum Hypertens 2001; 15: 511-8.
10) Nichols WW, O'rourke MF. Wave reflections. In: McDonald's Blood Flow in Arteries. Nichols WW, O'rourke MF, editors. London: Oxford University Press; 1998. p. 201-22.
11) Koshy S, Bakris G. Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: Focus on calcium channel blockers. Cardiovasc Drugs Ther 2000; 14: 295-301.
12) Brunner HR, Menard J, Waeber B, Burnier M, Biollaz J, Nussberger J, et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combination. J Hypertens 1990; 8: 3-11.
13) de Leeuw PW, Notter T, Zilles P. Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs: a double-blind, palcebo-controlled parallel group study. J Hypertens 1997; 15: 87-91.
14) Mancia G, Fallia M, Grappiolo A, Giannattasio C. Present and futrue role of combination treatment in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31(suppl 2): S41.
15) Suzuki H, Moriwaki K, Nakamoto H, Sugahara S, Kanno Y, Okada H. Blood pressure reduction in the morning yields beneficial effects on progression of chronic renal insufficiency with regression of left ventricular hypertrophy. Clin Exp Hypertens 2002; 24: 51-63.
16) Nichols WW, O'rourke MF. principles of recording and analysis of arterial waveforms In McDonald's Blood Flow in Arteries. Nichols WW, O'rourke MF, editers. London: Oxford University Press;1998; p. 223-42.
17) Nichols WW, O'rourke MF. Sphygmocardiography In McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Nichols WW, O'rourke MF, editers. London: Oxford University Press;1998; p. 450-76.
18) Devereux R, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Cicularion 1977; 55: 1325-50.
19) Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the First International Consensus Conference. Groupe Evaluation & Measure of the French Society of Hypertension. J Hypertens 2000; 18: 493-508.
20) Verdecchia P, Schillaci G. In Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. White WB, Kaplan NM, editers. Totowa New Jersey: Humana Press; 2001; p.191-218.
21) Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of altering to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. Hypertension 1985; 7: 597-601.
22) Appel LI, Stason WB. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. Ann Intern Med 1993; 118: 867-82.
23) Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N, Minami N, et al. Proposal of reference values for home blood pressure measurement. Prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. Am J Hypertens 1997; 10: 409-18.
24) Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. J Hypertens 1989; 7 [Suppl 3]: S3-10.
25) Pickering TG. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London, Science Press; 1991.
26) Cardillo C, De Felice F, Campia U, Folli G. Psychophysiological reactrivity and cardiac end-organ changes in white-coat hypertension. Hypertension 1993; 21: 836-44.
27) Kuwajima I, Miyao M, Uno A, Suzuki Y, Matsushita S, Kuramoto K. Diagnostic values of electrocardiography and echocardiography for

white-coat hypertension in the elderly. Am J Cardiol 1994; 73: 1232-4.
28) Sokolow M, Perloff D, Cowan R. Contribution of ambulatory blood pressure to the assessment of patients with mild to moderate elevations of office blood pressure. Cardiovasc Rev Rep 1980; 1: 295-303.
29) Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux R. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1873-80.
30) Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar M, London GM. Wave reflections and cardiac hypertorphy in chronic uraemia; influence of body size. Hypertension 1993; 22: 876-83.
31) Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. Ann Epidemiol 1998; 8: 39-45.
32) White WB, Koch B, Stimpel M. Usefulness of moexipril and hydrochlorothiazide in moderately severe essential hypertension. Am J Ther 1997; 4: 123-9.
33) Shahinfar S, Simpson RL, Carides AD, Thiyagarajan B, Nakagawa Y, Umans JG, et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. Kindey Int 1999; 56: 1879-85.
34) Ogihara T, Yoshinaga K. The clinical efficacy and tolerability of the angiotensin II-receptor antagonist losartan in Japanese patients with hypertension. Blood Press 1996; Suppl 2: 78-81.
35) Pahor M, Psaty B, Alderman M, Applegate W, Williamson J, Cavazzini C, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000; 356: 1949-54.
36) Neal B, Mac Mahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 356: 1955-64.
37) Dickerson JEC, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet 1999; 353: 2008-13.
38) Suzuki H, Moriwaki K, Kanno Y, Nakamoto H, Okada H, Chen XM. Comparison of the effects of an ACE inhibitor and alphabeta blocker on the progression of renal failure with left ventricular hypertrophy: preliminary report. Hypertens Res 2001; 24: 153-8.
39) Witteman JCM, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. BMJ 1989; 298: 642-4.

© 2003 The Medical Society of Saitama Medical School