

表 題 家庭血圧の季節間の差と臓器障害および心血管リスクとの関連
－家庭血圧についての全国規模観察研究：J-HOP (Japan Morning
Surge-Home Blood Pressure)研究－

論 文 の 区 分 博士課程

著 者 名 成田 圭佑

担当指導教員氏名 荻尾 七臣 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
専攻 地域医療学
専攻分野 循環器・呼吸器疾患学
専攻科 心血管病学

2021年1月8日申請の学位論文

目次

背景.....	3
目的.....	6
方法.....	7
結果.....	16
考察.....	35
結語.....	41
参考文献.....	42
倫理面への配慮.....	49
謝辞.....	49

背景

血圧は、身体活動や睡眠などの内的要因、温度変化や居住環境などの外的要因によって変動することが知られている [1]。近年、一日 24 時間内での変化や日毎、外来受診毎などの短期および長期の血圧変動の増大が、将来の心血管イベントリスクであることが報告されている [2-6]。血圧変動の一つに、血圧の季節間の差があり、一般に血圧は夏季に低く、冬季に高くなることがよく知られている [7, 8] しかしながら、血圧の季節差についての病的意義には未だ不明な点が多い。

診察室外血圧の一つである家庭血圧は、診察室血圧と比べ、心血管イベント予測能に優れると報告されており [9-12]、各国の高血圧治療ガイドラインにおいて高血圧管理の手段として推奨されている [13-15]。さらに、家庭血圧は他の血圧測定法、診察室血圧や 24 時間自由行動下血圧 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring: ABPM) と比べ、長期間の連続での測定が可能であり、血圧の季節差を評価するという点で優れていると言える。また、診察室血圧は正常だが、診察室外血圧が高血圧を示す病態を「仮面高血圧」と呼び、仮面高血圧 (診察室血圧は収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満であるにも関わらず、家庭血圧 [早朝血圧と就寝前血圧の平均値] で収縮期血圧 135 mmHg 以上または拡張期血圧 85 mmHg 以上) は、診察室血圧および家庭血圧とも正常血圧と比較して、診察室血圧および家庭血圧いずれも高血圧を示す持続性高血圧と同等に、心血管イベントリスクが増大することが報告されている [16, 17]。家庭血圧値の季節差については、夏季に低く、冬季に高くなることが報告されているが [18-20]、我々の知る限り仮面高血圧の頻度についての季節差の報告は未だない。診察室血圧および家庭血圧レベルに季節差が存在することから、仮面高血圧の頻度についても季節差が生じる可能性がある。特定の季節において仮面高血圧が見逃された場合、増大した心血管リスクが認知されない可能性があり、仮面

高血圧の季節間の差を検討することは高血圧患者の診断治療に有用であると考
える。

また、夜間の血圧は、診察室や昼間の血圧よりも優れた心血管イベント予測
能を持つと報告されている [12, 21]。従来は夜間血圧の評価法は ABPM のみで
あり、これらの報告はいずれも ABPM を用いた研究の結果であった。そこで、
我々は新たに夜間血圧が測定可能な家庭血圧計を開発し、この家庭血圧計を用
いて評価した夜間家庭血圧レベルが、将来の心血管イベント発症と関連してい
ることを報告した [22]。さらに、昼間（早朝および就寝前）家庭血圧では正常
範囲だが、夜間家庭血圧が高血圧を示す病態である「仮面夜間高血圧」（昼間家
庭血圧〔早朝血圧と就寝前血圧の平均値〕で収縮期血圧 135 mmHg 未満かつ拡
張期血圧 85 mmHg 未満かつ、夜間家庭血圧で収縮期血圧 120 mmHg 以上または
拡張期血圧 70 mmHg 以上）が、昼間家庭血圧および夜間家庭血圧ともに正常血
圧と比較し、心血管リスクが増大していることを報告した [23]。また、ABPM
で評価した夜間血圧の季節差として、夜間血圧は冬季と比べ、夏季に高値となる
ことが報告されている [18, 24]。しかしながら、家庭血圧計を用いて評価した夜
間家庭血圧の季節差を評価した報告は少なく [25]、また、仮面夜間高血圧の頻
度の季節差についての報告は未だない。これらの季節差を検討することは、心血
管イベントの抑制に有用である可能性がある。

疫学研究において、脳卒中や急性冠症候群などの心血管イベントの発症頻度
は、夏季と比較し、冬季に高くなることが報告されている [26, 27]。血圧の季節
差、すなわち冬季の血圧上昇と、冬季の心血管イベントの増加には関連があると
考えられている [7, 26–28]。しかしながら、その機序については不明な点が多い。
血圧の季節差と臓器障害指標である尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）
や心房性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）の関連を検討することで、血圧の季節

差と冬季の心血管イベント増加の機序についての解明の一助となる可能性がある。

脳卒中や急性冠症候群などの心血管イベントは一日のうちでも早朝から午前中にかけて多いと報告されている [29]。朝は一日のうちでも血圧が上昇しやすく、早朝家庭血圧は、就寝前家庭血圧と比較し、心血管イベント予測能に優れていることが報告されている [30, 31]。また、心血管イベントは冬季に増加するとされているが [26, 27]、これまでに、血圧と冬季の心血管イベント増加についての直接的な関連を明らかにした報告はない。早朝の血圧上昇が冬季の寒冷により助長されるとする報告もあり [32]、早朝家庭血圧は就寝前家庭血圧と比較して冬季の心血管イベントの増加とより密接に関連している可能性がある。

目的

これまで述べたように、血圧の季節変動についての病的意義には未だ不明な点が多い。本研究において、仮面高血圧および仮面夜間高血圧の頻度についての季節間の差が明らかとなれば、特定の季節における血圧コントロール不良の見逃しを防ぐことができるかもしれない。次に、家庭血圧と臓器障害指標の関連の強さについての季節間の差が判明すれば、血圧の季節変動の病態解明の一助となる可能性がある。また、早朝または就寝前家庭血圧と冬季の心血管イベントとの関連が明らかとなれば、冬季に増加するとされる心血管イベントの予防に役立つかもしれない。今回、我々はこれらの血圧の季節変動に関する病的意義を明らかとすることを目的として、心血管疾患リスクを有する一般外来患者において家庭血圧および臓器障害指標を測定し、予後追跡を行った全国規模の観察研究である J-HOP（Japan Morning Surge-Home Blood Pressure）研究のデータセットを用い、家庭血圧レベル・仮面高血圧についての季節差、および家庭血圧と臓器障害指標との関連についての季節差を検討した。さらに、夜間血圧が測定可能である家庭血圧計を用い、夜間家庭血圧レベルおよび仮面夜間高血圧についての季節差を検討した。次に、心血管イベントの有無についての予後追跡を行い、家庭血圧レベルと冬季発症の心血管イベントの関連性について検討した。

方法

我々は、心血管リスクを少なくとも一つ以上有する一般外来患者において、家庭血圧による心血管リスク層別化に関する全国規模のコホート研究 Japan

Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP)研究を実施してきた [5, 16, 22, 23, 33-38]。本研究は JHOP 研究のサブ解析である。

対象者

心血管イベントリスク、すなわち高血圧（診察室血圧で収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上、または登録時点での高血圧治療有り）、高コレステロール血症（血清総コレステロール 240 mg/dL、または登録時点での高コレステロール血症治療有り）、糖尿病（空腹時血糖 126 mg/dL 以上または随時血糖 200 mg/dL 以上、または登録時点での糖尿病治療有り）、メタボリック症候群（腹囲男性 85cm 以上、女性 90cm 以上、かつ以下のうち 2 項目以上：

- [1] 血清中性脂肪 150 mg/dL 以上または HDL コレステロール 40 mg/dL 未満；
- [2] 診察室血圧で収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 80 mmHg 以上；
- [3] 空腹時血糖 110 mg/dL 以上）[39]、慢性腎臓病（推定糸球体濾過率 60 mL/min/1.73m² 未満）[40]、心血管疾患（冠動脈疾患、脳血管障害、大動脈解離、心不全、末梢動脈疾患）の既往歴、心房細動、慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群、のうち一つ以上を有する一般外来患者を対象とした。2005 年から 2012 年にかけて日本全国 71 施設において、ベースラインで計 4,310 名を研究登録した。また、本研究は自治医科大学疫学研究倫理審査委員会 A の承認のもと行い、登録した全ての患者からインフォームドコンセントを取得した。

研究デザイン

主な研究デザインを図 1 に示す。ベースライン時に、研究登録した全患者に対して、それぞれの登録施設において、診察室血圧、14 日間の早朝および就寝前の家庭血圧測定、登録時の血液・尿検査を施行した。その後、心血管イベントの有無についての平均 6.2 年間の追跡調査を行った。

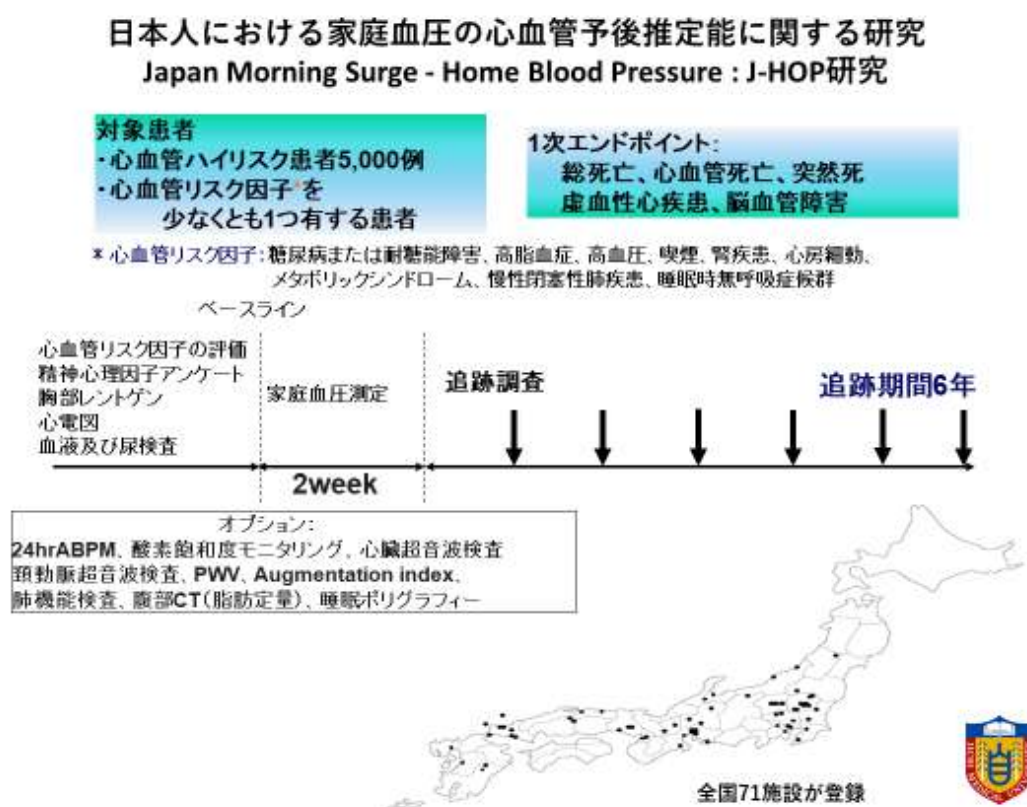


図 1. 研究デザイン

本研究では、被験者についてベースライン時の研究登録日の時期で春季、夏季、秋季、冬季のそれぞれの季節毎に分類した。血圧の季節差に関する既報などを基に [41]、それぞれの季節を以下に設定した：春季，3 月 1 日～5 月 31 日；夏季，6 月 1 日～8 月 31 日；秋季，9 月 1 日～11 月 31 日；冬季，12 月 1 日～2 月の最終日（28 日，閏年では 29 日）。また、フォロー中に発生した心血

管イベントについても、発症した日付に基づき上記と同様の基準で春季、夏季、秋季、冬季に分類し、さらに、冬季発生の心血管イベントと冬季以外（春季、夏季、秋季）発生の心血管イベントとに区分した。

それぞれの季節に分類された集団間で、診察室および家庭血圧の各血圧レベル、仮面高血圧の頻度、臓器障害との関連の強さについての横断的解析を行った。さらに、ベースライン時の家庭血圧パラメータと将来の冬季発症の心血管イベントとの関連を検討するため、心血管イベントが発症した季節を分類し、生存解析を行った。

診察室血圧および家庭血圧測定

外来での診察室血圧は、高血圧治療ガイドラインに基づき [42]、安静座位で、利き手ではない方の上腕測定を用いて 15 秒間隔で 3 回の測定を、14 日間の家庭血圧測定の前後で計 2 機会施行した（計 6 回測定）。診察室血圧として、全ての測定の平均値を使用した（2 機会のうち 1 機会のみの測定である場合は測定した 1 機会の血圧値も使用可とした）。

家庭血圧測定についても高血圧治療ガイドラインに基づき施行した [42]。安静座位で利き手ではない方の上腕を用いた。血圧測定は 1 機会に 15 秒間隔で 3 回測定し、早朝と就寝前の 1 日 2 機会 14 日間連続の測定を実施した。早朝測定は起床後 1 時間以内かつ降圧薬を内服している場合は内服の前に行い、また、就寝前測定は就寝直前に行った。早朝および就寝前家庭血圧値として、14 日間のうちはじめの 1 日を除外し、13 日間の測定の平均値を使用した。本研究に参加した被験者の家庭血圧測定回数は平均±標準偏差で、早朝家庭血圧 37.5±7.3 回、就寝前家庭血圧 36.1±8.3 回であった。

診察室血圧および家庭血圧測定は全て同一の測定機器である HEM-5001

(Omron Healthcare, Kyoto, Japan) を用いた。同機器は、オシロメトリック法の自動血圧計である。さらに、患者の自己申告によるバイアスを避けるため、測定された血圧データは全て血圧計のメモリーに自動登録とし、全測定終了後にデータを回収した。

夜間家庭血圧測定

J-HOP 研究に参加した被験者のうち、さらに夜間家庭血圧測定の同意を取得できた対象者 2,562 名に対して、夜間家庭血圧測定を施行した [22]。既述の Omron Healthcare 社製 HEM-5001 は設定した時刻での自動血圧測定機能を備えているため夜間就寝時の血圧測定が可能であり、午前 2 時、3 時、4 時の 3 機会に 1 回測定（1 日に計 3 回測定）を施行した（図 2）。14 日間の家庭血圧測定期間のうち少なくとも 1 日以上、午前 2 時、3 時、4 時の全ての時間帯で少なくとも 1 回以上の測定値を夜間血圧のデータとして用いた。解析に際し、夜間家庭血圧として午前 2 時、3 時、4 時の 3 回測定の平均値を使用した。

夜間血圧が測定可能な家庭血圧計（HEM-5001：Medinote）



図 2. 夜間家庭血圧測定機器(HEM-5001)

仮面高血圧・仮面夜間高血圧の定義

図 3 に仮面高血圧・仮面夜間高血圧の概略を示す。高血圧治療ガイドラインにおける診断基準値に基づき [43]、仮面早朝高血圧または仮面就寝前高血圧として、診察室血圧正常（収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満）かつ、早朝または就寝前家庭血圧高値（収縮期血圧 135 mmHg かつまたは拡張期血圧 85 mmHg 以上）と定義した。また、白衣高血圧については診察室血圧高値（収縮期血圧 140 mmHg 以上かつまたは拡張期血圧 90 mmHg 以上）、かつ早朝または就寝前家庭血圧正常（収縮期血圧 135 mmHg かつ拡張期血圧 85 mmHg 未満）と定義した。

仮面夜間高血圧については、家庭収縮期血圧正常（早朝・就寝前血圧の平均収縮期血圧 135 mmHg 未満）かつ夜間家庭収縮期血圧高値（120 mmHg 以上）と定義した。さらに、仮面夜間高血圧のうち、家庭早朝血圧のコントロール良好にも関わらず夜間家庭血圧高値である集団（家庭早朝収縮期血圧 135 mmHg 未満だが、夜間家庭収縮期血圧 120 mmHg 以上）、また、家庭早朝血圧がより低値に管理されたにも関わらず夜間家庭血圧高値である集団（家庭早朝収縮期血圧 125 mmHg 未満だが、夜間家庭収縮期血圧 120 mmHg 以上）に分類した。

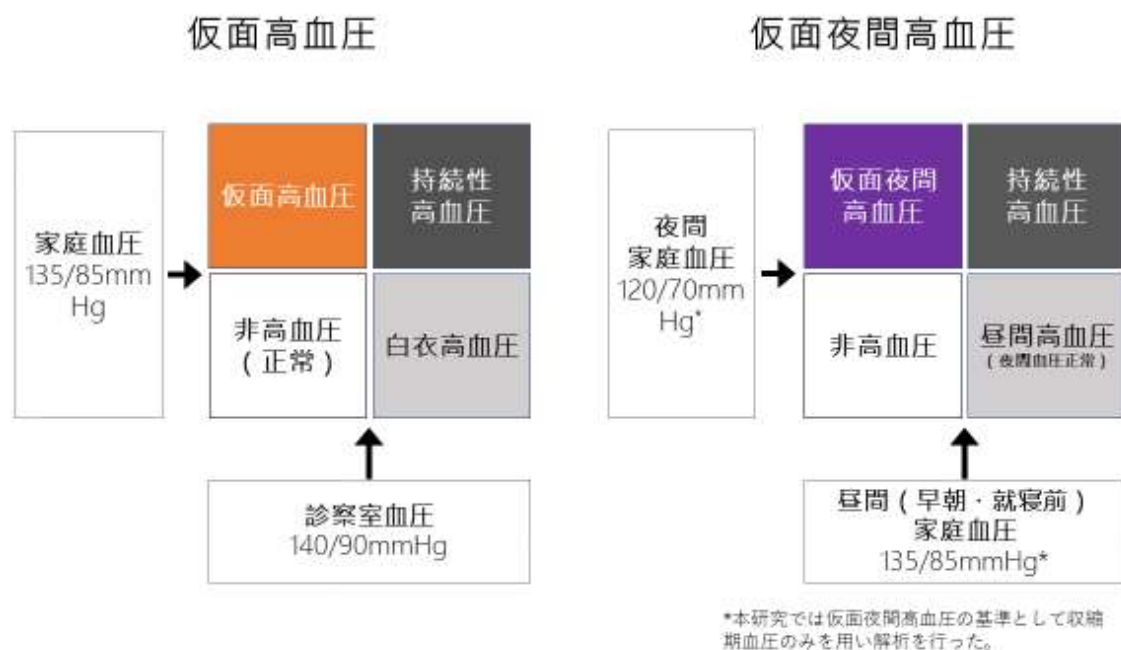


図 3. 仮面高血圧・仮面夜間高血圧の概略

血液・尿検査

研究登録時に、早朝空腹時に採血・採尿を行い UACR, BNP を測定した。また、その他に血算、生化学検査（総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、血糖、HbA1c、血清クレアチニンなど）を併せて測定した。

心血管イベントのフォローアップ

被験者それぞれの生存状態については 2018 年 5 月に最終確認を行った。フォロー期間中に発生した心血管イベント、冠動脈疾患、脳血管障害、心不全、大動脈解離、これらすべてをアウトカムとした。それぞれ（1）冠動脈疾患：経皮冠動脈形成術を要した急性心筋梗塞、不安定狭心症および安定狭心症。または、発症から 24 時間以内に死亡に至った急性心筋梗塞。（2）脳血管障害：急性発症の神経学的異常所見および頭部 CT, 頭部 MRI の画像検査で異常を指摘され、診断に至った脳出血、くも膜下出血および脳梗塞。（3）心不全：入院加療を要した急性非代償性心不全。（4）大動脈解離：大動脈解離と診断され、入院加療または手術加療を要したものと定義し、これら（1）～（4）を心血管イベントとして、その発症日を含め登録を行った。フォロー期間中に（1）～（4）のうちいずれかを 2 回発症した場合は、はじめの 1 回目をイベント発生として取り扱った。

統計解析

研究参加者の患者特性について、年齢や血圧値などの連続変数については平均値（標準誤差）、性別や高血圧の有無などのカテゴリー変数についてはパーセンテージで記載した。また、UACR および BNP の値については、中央値（四分

位) で記載し、比較検討などの解析の際は log 変換を行い幾何平均値 (標準誤差) で記載した。

季節間の比較を行う際は、まず、群間に差があることを確認するため、血圧値などの連続変数に関しては共分散分析を行い、また、仮面高血圧の有無などのカテゴリー変数に関しては Fischer の正確検定を行った。さらに群間の比較については連続変数、カテゴリー変数でそれぞれ Student の t-検定、カイ二乗検定を行い、いずれの場合も Bonferroni 法による多群比較の補正を行った。

血圧値および仮面高血圧の頻度に対する季節因子の影響を検討するために、それぞれ線形回帰分析およびロジスティック回帰分析を用いて、多変量解析を行った。それぞれの解析モデルにおいて、患者因子として以下を補正した：年齢、性別、body mass index、心血管疾患 (冠動脈疾患および脳血管障害) の既往歴、現在の喫煙、習慣性アルコール摂取、糖尿病、高コレステロール血症、慢性腎臓病、降圧薬内服。さらに、診察室血圧、および夜間家庭血圧の解析の際には家庭平均血圧 (早朝と就寝前家庭血圧の平均値) を補正した。

次に、家庭血圧と臓器障害指標 (UACR, BNP) の関連の強さについて季節間の比較を行った。各季節における家庭血圧と臓器障害指標の関連について線形回帰分析を用いて検討を行い、さらに各季節集団間の強さを比較するため、相互作用項を用いた解析を行った。

ベースラインにおける早朝および就寝前家庭血圧と、冬季とそれ以外の季節に発生した心血管イベントとの関連を検討するために、COX 回帰分析を用いた。まず、早朝および就寝前家庭血圧と、発生した季節に関係のない全ての心血管イベント、(1) 冠動脈疾患、(2) 脳血管障害、(3) 心不全、(4) 大動脈解離、との関連について COX 回帰分析を行った。この際、解析モデル 1 は補正なし、モデル 2 は患者因子で補正あり、とした。さらに、家庭血圧測定を行っ

た季節間の影響を補正するため、モデル3ではモデル2の補正因子に加え測定したベースラインの季節を追加した。次に、早朝および就寝前家庭血圧と、冬季に発症した心血管イベントまた冬季以外に発生した心血管イベントとの関連について、COX 回帰分析を行った。解析モデルについては上述と同様である。また、それぞれの COX 解析モデルでは、患者因子：年齢、性別、body mass index、心血管疾患（冠動脈疾患および脳血管障害、心不全）の既往歴、現在の喫煙、糖尿病、血清総コレステロール値、スタチン内服、降圧薬内服、および診察室血圧、で補正した。

P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。解析ソフトは R version 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) および SPSS version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) を用いた。

結果

J-HOP 研究全体では 4,310 名がエントリーされた。本研究においては、早朝および就寝前家庭血圧の季節差に関する検討について、データ欠損がある 43 名を除外した 4,267 名を解析に用いた（データ欠損の内訳については患者背景データの欠損 23 名、血圧データの欠損 6 名、BNP や UACR などの検査データの欠損 14 名）。これら 4267 名を、春季、夏季、秋季、冬季にそれぞれ 1,060 名、979 名、1,224 名、1,004 名に分類した。表 1 に同解析に用いた 4,267 名における各季節の患者特性をしめす。

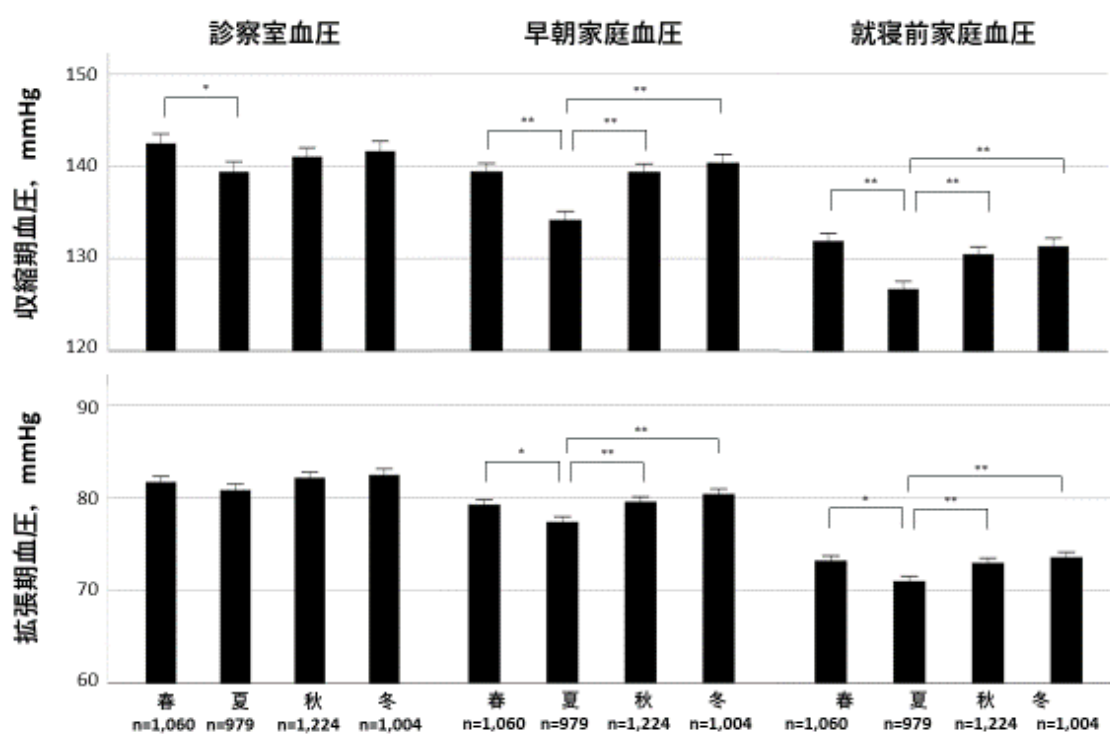
表 1 各季節の患者特性 n=4,267

	春 n=1,060	夏 n=979	秋 n=1,224	冬 n=1,004	ANOVA <i>p</i>
年齢, 歳	65.6 ± 10.7	64.5 ± 11.0	65.1 ± 11.3	64.2 ± 10.6*	0.015
男性, %	45.3	45.2	47.1	50.0	0.102
BMI, kg/m ²	24.4 ± 3.5	24.3 ± 3.3	24.2 ± 3.6	24.3 ± 3.5	0.862
現在の喫煙歴, %	11.8	11.3	13.3	12.5	0.515
高血圧, %	93.2	87.6*	91.8 [†]	92.7 [†]	0.001
降圧薬の内服, %	79.3	77.4	79.7	79.7	0.537
使用中の降圧薬の種類数, <i>N</i>	1.60 ± 1.18	1.52 ± 1.20	1.54 ± 1.14	1.57 ± 1.17	0.366
糖尿病, %	23.2	25.2	25.7	23.2	0.371
慢性腎臓病, %	21.9	23.0	24.7	20.8	0.158
スタチンの内服, %	20.5	25.6*	25.0	23.5	0.025
心血管疾患の既往, %	10.0	14.1*	13.0	13.9*	0.017
血液・尿検査					
空腹時血糖, mg/dL	107.0 ± 28.6	107.3 ± 27.6	107.5 ± 27.5	108.2 ± 26.6	0.831
総コレステロール, mg/dL	203.2 ± 32.1	199.5 ± 33.2	201.8 ± 33.3	205.4 ± 33.5 [†]	0.001
HDL コレステロール, mg/dL	57.5 ± 15.3	55.8 ± 14.7	57.6 ± 15.3 [†]	59.3 ± 15.6 ^{*†‡}	< 0.001
UACR, mg/g Cr	13.2 (7.1, 29.1)	12.3 (6.8, 25.7)	13.8 (7.4, 35.2)	13.4 (7.5, 32.8)	0.001
Log UACR	1.12 (0.85, 1.46)	1.09 (0.83, 1.41)	1.14 (0.87, 1.55) [†]	1.13 (0.88, 1.52) [†]	
BNP, pg/mL	18.6 (9.0, 36.9)	19.5 (9.4, 43.2)	19.3 (9.6, 39.6)	17.3 (8.9, 34.7)	0.017
Log BNP	1.27 (0.95, 1.57)	1.29 (0.97, 1.64)*	1.29 (0.98, 1.60)	1.24 (0.95, 1.54) [†]	

連続変数については平均値 ± 標準偏差、カテゴリー変数についてはパーセンテージで表記した。UACR、BNP 値については中央値（四分位）で表記し、統計解析に際しては log 変換を用いた。心血管疾患の既往では冠動脈疾患（安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞）および脳血管障害（脳出血、くも膜下出血、脳梗塞）を含む。4 つに季節間の差の検討については、分散分析を用い、群間の比較については Bonferroni 法による多群比較の補正を行った。季節間の統計学的有意差として $p < 0.05$ とし、*vs. 春季; [†]vs. 夏季; [‡]vs. 秋季. と表記した。表中の略語は以下：ANOVA: 分散分析; BMI, body mass index; BNP, 心房性利尿ペプチド; HDL, high-density lipoprotein; UACR, 尿中アルブミン・クレアチニン比。

早朝・就寝前家庭血圧の季節差

図 4 に各季節の診察室血圧および早朝・就寝前家庭血圧の平均値を示す。診察室血圧は、収縮期血圧では夏季は春季と比べて有意に低値であったが、他の季節間では有意差を認めなかった。家庭血圧については早朝・就寝前家庭血圧のいずれにおいても、収縮期血圧・拡張期血圧ともに、他季節と比較し夏季に有意に低値であった。



各血圧値について季節間の比較を行った。連続変数の多群比較に際し、共分散分析を用い、それぞれの群間の比較に際してはBonferroni法による補正を行った。エラーバー：95%信頼区間 * $p < 0.05$ 、** $p < 0.001$

図 4. 診察室血圧、早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧の季節間の比較

さらに図 4 で得られた早朝および就寝前家庭血圧値について、他の季節と比較し夏季に低くなるという関係は、線形回帰分析を用いて患者因子を補正しても有意であった（表 2）。

表 2 各血圧パラメータと季節の関連についての線形回帰分析モデル n=4,267

診察室 SBP			早朝家庭 SBP		就寝前家庭 SBP	
季節因子	B (95%CI)	<i>p</i>	B (95%CI)	<i>p</i>	B (95%CI)	<i>p</i>
春	2.86 (1.28, 4.44)	< 0.001	3.73 (2.56, 4.91)	< 0.001	3.98 (2.84, 5.11)	< 0.001
夏	Ref.		Ref.		Ref.	
秋	1.56 (0.03, 3.09)	0.046	4.31 (3.18, 5.45)	< 0.001	3.03 (1.94, 4.13)	< 0.001
冬	2.32 (0.72, 3.92)	0.005	5.39 (4.20, 6.57)	< 0.001	4.06 (2.92, 5.21)	< 0.001
R ²	0.024		0.280		0.250	
診察室 DBP			早朝家庭 DBP		就寝前家庭 DBP	
季節因子	B (95%CI)	<i>p</i>	B (95%CI)	<i>p</i>	B (95%CI)	<i>p</i>
春	1.13 (0.22, 2.04)	0.015	1.49 (0.84, 2.19)	< 0.001	1.88 (1.22, 2.54)	< 0.001
夏	Ref.		Ref.		Ref.	
秋	1.56 (0.69, 2.44)	< 0.001	1.53 (0.91, 2.16)	< 0.001	1.43 (0.79, 2.07)	< 0.001
冬	1.37 (0.45, 2.29)	0.003	2.02 (1.36, 2.67)	< 0.001	1.88 (1.21, 2.55)	< 0.001
R ²	0.170		0.452		0.391	

線形回帰分析を用い、各血圧に対する季節因子の影響を検討した。単変量解析による比較で各血圧値について他の季節と比較し夏季に低いという結果を得ていたため、夏季を reference として解析を行った。表中の B は非標準化係数、R² はモデル決定係数、SBP は収縮期血圧、DBP は拡張期血圧をさす。

全ての解析モデルについて患者因子（年齢、性別、body mass index、心血管疾患（冠動脈疾患および脳血管障害）の既往歴、現在の喫煙、習慣性アルコール摂取、糖尿病、高コレステロール血症、慢性腎臓病、降圧薬内服）および診察室血圧で補正した。

夜間家庭血圧の季節差

夜間家庭血圧測定を行った 2,562 名のうち、データ欠損のため 18 名を除外し、2,544 名を解析に用いた。集団全体の平均年齢 63 歳、高血圧患者の割合は 92% であった。これら 2,544 名を春季、夏季、秋季、冬季にそれぞれ 629 名、595 名、719 名、601 名に分類した。

図 5 に、夜間家庭血圧の季節間の比較を示す。夜間家庭血圧では収縮期・拡張期血圧ともに、他の季節と比較し夏季に有意に高値であった。

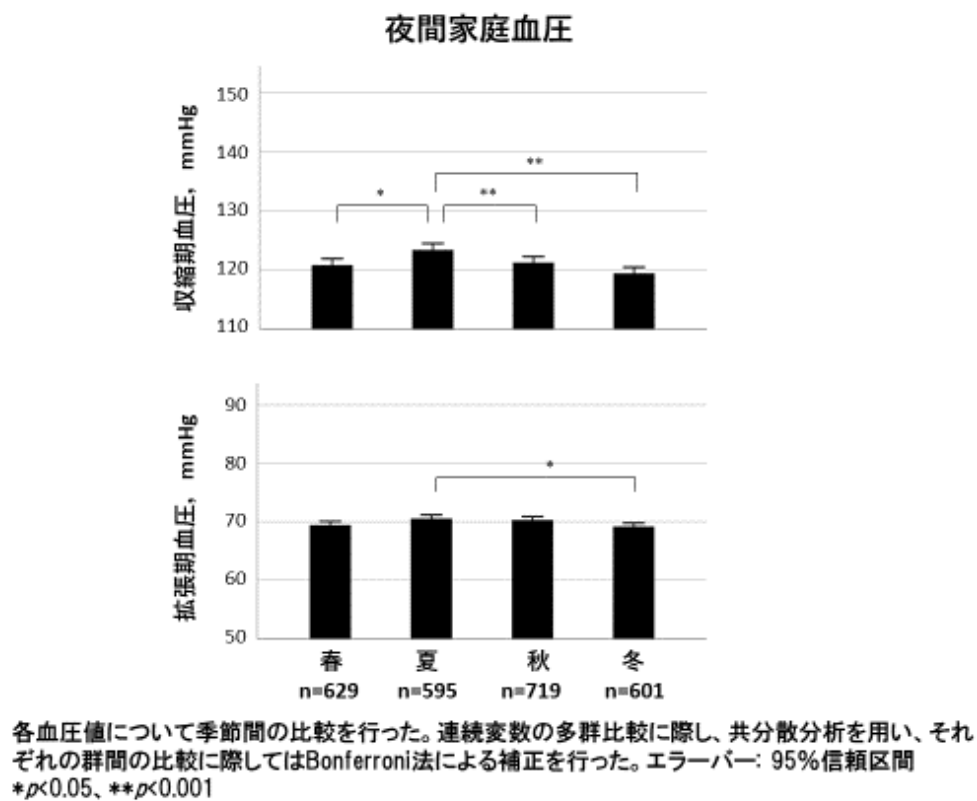


図 5. 夜間家庭血圧の季節間の比較

さらに、線形回帰分析モデルを用いて夜間家庭収縮期血圧への季節因子の影響を検討した。同解析モデルにおいては、図 5 の単変量解析で夜間家庭収縮期血圧は他の季節と比較し夏季に高値となったため季節因子として夏 (vs. 他季節) のカテゴリー変数を用いた。患者因子で補正した線形回帰分析モデルにおいて、季節因子 (夏 vs. 他季節) は有意に正の相関を認めた (表 3)。

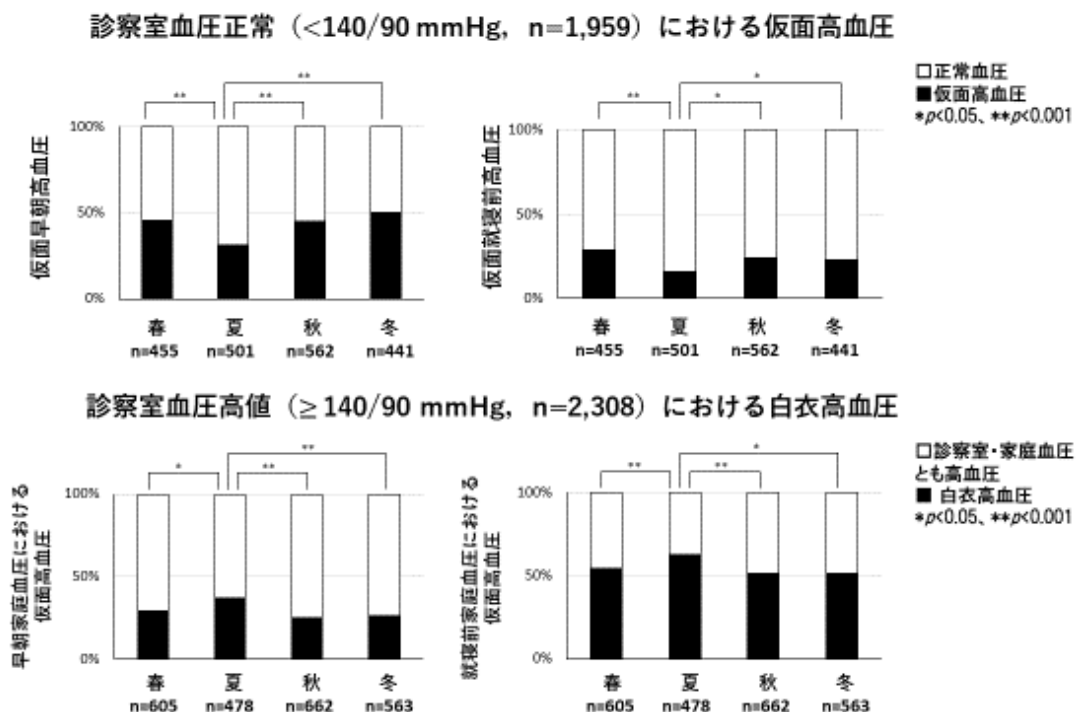
表 3 夜間家庭収縮期血圧についての線形回帰分析モデル n=2,544

	夜間家庭 SBP		
	β	B (95%CI)	p value
季節因子 (夏 vs.他季節)	0.181	6.23 (5.25, 7.26)	< 0.001
年齢	0.014	0.02 (−0.03, 0.07)	0.391
性別	0.070	2.04 (1.15, 2.93)	< 0.001
body mass index	−0.026	−0.11 (−0.24, 0.02)	0.102
心血管疾患の既往	−0.009	−0.38 (−1.68, 0.91)	0.562
現在の喫煙歴	−0.052	−2.35 (−3.72, −0.99)	0.001
診察室 SBP, mmHg	0.072	0.07 (0.04, 0.10)	< 0.001
糖尿病	0.070	2.35 (1.36, 3.35)	< 0.001
高コレステロール血症	−0.027	−0.79 (−1.67, 0.09)	0.078
慢性腎臓病	0.020	0.70 (−0.35, 1.76)	0.191
降圧薬の内服	−0.016	−0.63 (−1.77, 0.52)	0.282
年間平均気温	−0.016	−0.18 (−0.76, 0.41)	0.553
合計日照時間	0.018	0.002 (−0.004, 0.008)	0.490
平均家庭 SBP, mmHg ¹	0.626	0.68 (0.64, 0.72)	< 0.001

早朝・就寝前家庭収縮期血圧および夜間家庭収縮期血圧と季節因子および患者因子についての線形回帰分析モデルを示す。単変量解析の結果より、季節因子として夏 vs. 他季節のカテゴリー変数を用いた。患者因子として、年齢、性別、body mass index、心血管疾患（冠動脈疾患および脳血管障害）の既往歴、現在の喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、慢性腎臓病、降圧薬内服、および診察室血圧で補正した。また、測定した地域毎の環境による影響を補正するため、環境因子として年間平均気温および平均合計日照時間を補正因子に加えた。¹ 平均家庭 SBP は早朝および就寝前家庭 SBP の平均値をさす。表中の略語は以下： β , 標準化係数; B, 非標準化係数; SBP, 収縮期血圧

仮面高血圧の頻度についての季節差

図 6 に、各季節における仮面早朝・就寝前高血圧および早朝または就寝前家庭血圧で規定した白衣高血圧について、それぞれの各季節における割合を示す。仮面早朝高血圧、仮面就寝前高血圧の割合は、いずれも他季節と比較して夏季に有意に低かった。反対に、白衣高血圧の割合については早朝および就寝前家庭血圧における場合のいずれも他季節と比較して夏季に有意に高かった。



仮面高血圧、白衣高血圧の頻度について季節間の比較を行った。カテゴリ変数における多群比較に際し、Fisherの正確検定を用い、それぞれの群間の比較に際してはBonferroni法による補正を行った。エラーバー：95%信頼区間

図 6. 仮面高血圧および白衣高血圧の割合についての季節間の比較

さらに図 6 で得られた仮面高血圧の頻度について、他の季節と比較し夏季に低くなるという関係性は、ロジスティック回帰分析を用いて患者因子を補正しても有意であった（表 4）。

表 4 仮面高血圧および白衣高血圧の季節差についてのロジスティック回帰分析モデル

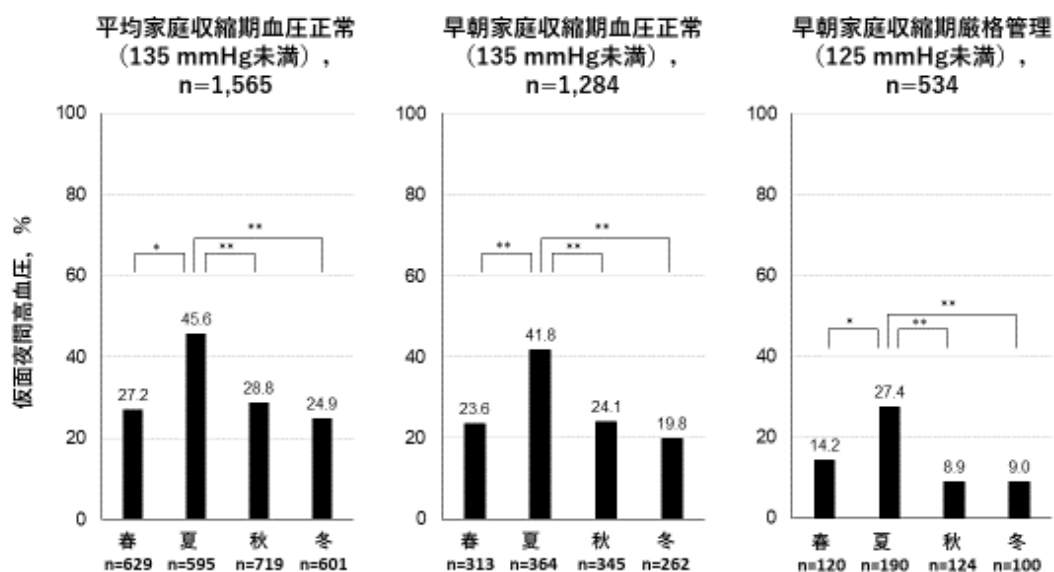
診察室血圧正常（<140/90 mmHg），n=1,959						
	仮面早朝高血圧			仮面就寝前高血圧		
季節因子	イベント数	オッズ比 (95% CI)	<i>p</i>	イベント数	オッズ比 (95% CI)	<i>p</i>
春	213/455	1.90 (1.45, 2.50)	< 0.001	132/455	2.06 (1.48, 2.87)	< 0.001
夏	155/501	Ref.		84/501	Ref.	
秋	247/562	1.78 (1.38, 2.31)	< 0.001	140/562	1.56 (1.13, 2.16)	0.007
冬	226/441	2.36 (1.79, 3.10)	< 0.001	111/441	1.76 (1.26, 2.47)	0.001
診察室血圧高値（≥ 140/90 mmHg），n=2,308						
	白衣高血圧 （早朝家庭血圧による）			白衣高血圧 （就寝前家庭血圧による）		
季節因子	イベント数	オッズ比 (95% CI)	<i>p</i>	イベント数	オッズ比 (95% CI)	<i>p</i>
春	174/605	0.68 (0.52, 0.88)	< 0.001	304/605	0.61 (0.47, 0.78)	< 0.001
夏	181/478	Ref.		296/478	Ref.	
秋	177/662	0.62 (0.48, 0.80)	< 0.001	335/662	0.60 (0.46, 0.77)	< 0.001
冬	143/563	0.55 (0.42, 0.72)	< 0.001	283/563	0.56 (0.43, 0.73)	< 0.001

早朝または就寝前仮面高血圧は診察室血圧正常（収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満）であるにも関わらず、早朝または就寝前家庭血圧高値（早朝または就寝前血圧で収縮期血圧 135 mmHg または拡張期血圧 85 mmHg 以上）と定義した。白衣高血圧については、診察室血圧高値（収縮期血圧 140 mmHg 以上かつ・または拡張期血圧 90 mmHg 以上）かつ早朝または就寝前家庭血圧正常（収縮期血圧 135 mmHg かつ拡張期血圧 85 mmHg 未満）と定義した。

ロジスティック回帰分析を用いて仮面高血圧および白衣高血圧と季節因子の関連について検討を行った。単変量解析での結果（仮面高血圧は他の季節と比較し夏季に少なく、反対に白衣高血圧は他の季節と比較し夏季に多い）より夏季を reference とした。全ての解析モデルについて患者因子（年齢、性別、body mass index、心血管疾患（冠動脈疾患および脳血管障害）の既往歴、現在の喫煙、習慣性アルコール摂取、糖尿病、高コレステロール血症、慢性腎臓病、降圧薬内服）で補正した。

仮面夜間高血圧の季節差

次に、仮面夜間高血圧の頻度について、季節間の比較を行った（図 7）。平均家庭収縮期血圧正常群（早朝・就寝前家庭収縮期血圧の平均値 135 mmHg 未満） $n=1,565$ において、仮面夜間高血圧の頻度は、夏季に 45.6%であり他の季節よりも有意に多かった。さらに、この関係性は、早朝家庭収縮期血圧正常群（135 mmHg 未満） $n=1,284$ 、および早朝家庭収縮期血圧の厳格管理群（125 mmHg 未満）においてもそれぞれ同様であった。



仮面夜間高血圧に頻度について、平均家庭収縮期血圧正常群（早朝および就寝前家庭収縮期血圧の平均値135 mmHg未満） $n=1,565$ 、早朝家庭収縮期血圧正常群（135 mmHg未満） $n=1,284$ 、早朝家庭収縮期血圧厳格管理群（125 mmHg未満） $n=534$ の各集団にわけて季節間の比較を行った。
多群比較に際し、Fisherの正確検定を用い、群間の比較ではBonferroni法による補正を行った。
* $p<0.05$ 、** $p<0.001$

図 7. 仮面夜間高血圧の頻度についての季節間の比較

さらに、仮面夜間高血圧の頻度が他の季節と比較し夏季に多いという関係性はロジスティック回帰分析を用いて患者因子で補正しても有意であった。**表 5**にそれぞれの血圧コントロール群、平均家庭収縮期血圧正常群 (135 mmHg 未満)、早朝家庭収縮期血圧正常群 (135 mmHg 未満)、早朝家庭収縮期血圧厳格管理群 (125 mmHg 未満)、における、仮面夜間高血圧に対する季節因子 (夏季) についてのロジスティック回帰分析モデルを示す。

表 5 それぞれの血圧コントロール群における仮面夜間高血圧についてのロジスティック回帰分析モデル

	平均家庭収縮期血圧 135 mmHg 未満, n=1,565			早朝家庭収縮期血圧 135 mmHg 未満, n=1,284			早朝家庭収縮期血圧 125 mmHg 未満, n=534		
仮面夜間高血圧, n	event rate 503/1,565			event rate 361/1,284			event rate 89/534		
	B	OR (95%CI)	p value	B	OR (95%CI)	p value	B	OR (95%CI)	p value
季節因子(夏 vs. 他季節)	0.894	2.45 (1.92, 3.11)	< 0.001	0.978	2.66 (2.03, 3.48)	< 0.001	1.219	3.38 (2.07, 5.52)	< 0.001
年齢	0.021	1.02 (1.01, 1.03)	0.001	0.012	1.01 (1.00, 1.03)	0.099	0.006	1.01 (0.98, 1.04)	0.669
性別	0.201	1.22 (0.97, 1.54)	0.092	0.091	1.10 (0.84, 1.43)	0.502	0.079	1.08 (0.65, 1.80)	0.762
body mass index	0.017	1.02 (0.98, 1.05)	0.328	0.004	1.00 (0.97, 1.04)	0.855	-0.061	0.94 (0.86, 1.03)	0.167
心血管疾患の既往	-0.165	0.85 (0.60, 1.20)	0.346	0.002	1.00 (0.68, 1.49)	0.991	-0.164	0.85 (0.39, 1.86)	0.682
現在の喫煙歴	-0.235	0.79 (0.54, 1.15)	0.220	0.049	1.05 (0.69, 1.60)	0.821	-0.341	0.71 (0.27, 1.86)	0.487
糖尿病	0.551	1.74 (1.34, 2.26)	< 0.001	0.439	1.55 (1.14, 2.10)	0.005	0.377	1.46 (0.82, 2.60)	0.202
高コレステロール血症	-0.132	0.88 (0.70, 1.10)	0.259	-0.240	0.79 (0.61, 1.02)	0.073	-0.067	0.94 (0.57, 1.53)	0.791
慢性腎臓病	-0.015	0.99 (0.74, 1.32)	0.921	-0.065	0.94 (0.67, 1.31)	0.704	-0.087	0.92 (0.50, 1.69)	0.780
降圧薬の内服	0.001	1.00 (0.74, 1.36)	0.993	-0.114	0.89 (0.63, 1.26)	0.516	0.272	1.31 (0.69, 2.49)	0.404
診察室血圧高値 (≥ 140 mmHg)	0.702	2.02 (1.60, 2.54)	< 0.001	0.780	2.18 (1.67, 2.84)	< 0.001	0.933	2.54 (1.50, 4.32)	0.001
年間平均気温	-0.074	0.93 (0.79, 1.09)	0.367	-0.049	0.95 (0.78, 1.16)	0.622	-0.098	0.91 (0.61, 1.35)	0.629
合計日照時間	0.001	1.00 (0.99, 1.01)	0.452	0.001	1.00 (0.99, 1.01)	0.217	0.002	1.00 (0.99, 1.01)	0.331

それぞれの血圧コントロール群における仮面夜間高血圧に対する季節因子（夏季 vs. 他の季節）についてのロジスティック回帰分析モデルを示す。単変量解析の結果より、季節因子として、夏 vs. 他季節のカテゴリ変数を用いた。患者因子として、年齢、性別、body mass index、心血管疾患（冠動脈疾患および脳血管障害）の既往歴、現在の喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、慢性腎臓病、降圧薬内服、および診察室血圧で補正、また、測定した地域毎の環境による影響を補正するため、環境因子として年間平均気温および平均合計日照時間を補正因子に加えた。平均家庭 SBP は早朝および就寝前家庭 SBP の平均値をさす。表中の OR はオッズ比（95%信頼区間）、B は非標準化係数をさす。

家庭血圧レベルと標的臓器障害（UACR, BNP）の関連についての季節差

線形回帰分析モデルを用いて、各季節の早朝・就寝前家庭血圧と UACR および BNP のそれぞれの関連について検討を行った。さらに相互作用項を用いた解析で、早朝家庭血圧と UACR, BNP の関連は、冬季は他季節と比較しより強いという結果を得た（表 6）。UACR について、早朝家庭拡張期血圧および就寝前家庭拡張期血圧との関連が、他季節と比較し冬季に有意に強かった（早朝家庭拡張期血圧, 相互作用項の $p=0.008$; 就寝前家庭拡張期血圧, 相互作用項の $p=0.044$ ）。また、BNP については、早朝家庭拡張期血圧との関連が、他季節と比較し冬季に有意に強かった（早朝家庭拡張期血圧, 相互作用項の $p=0.011$ ）。さらに、春季、夏季、秋季においても同様の解析を行ったが、他季節との比較で有意性は認めず、冬季においてのみ血圧と標的臓器障害との関連の有意性を認めた。

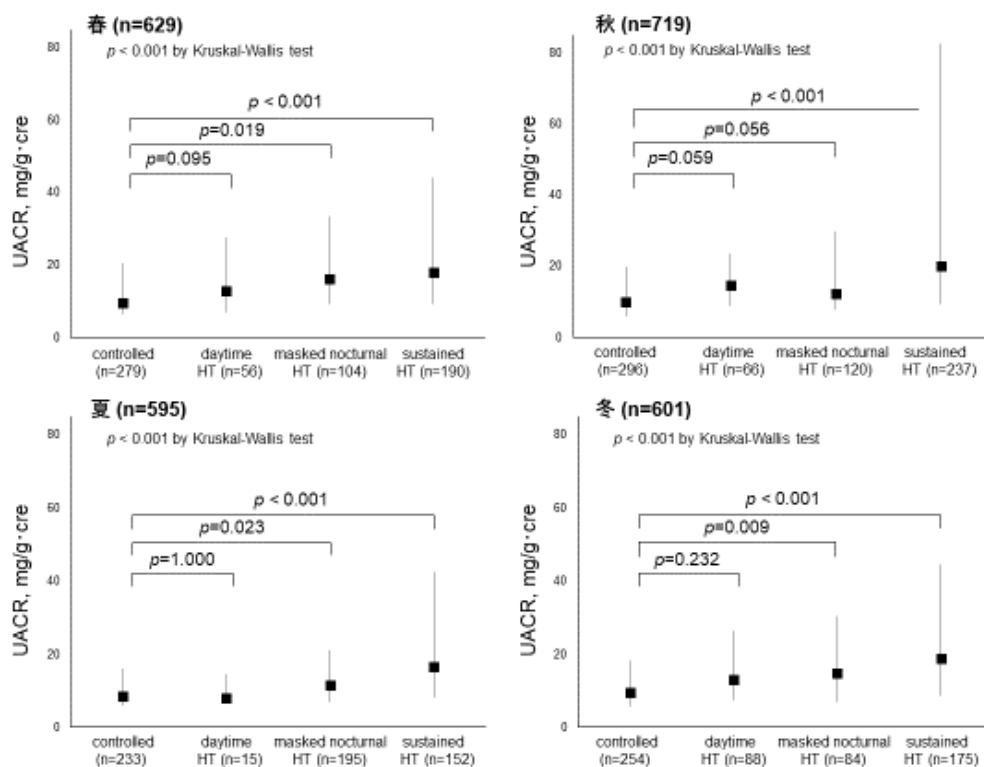
表 6 冬季と他季節(春季, 夏季, 秋季)における, 各血圧値の UACR および BNP に対する非標準化係数(95%信頼区間)

	UACR		BNP	
血圧値	冬 n=1,004	他季節 N=3,263	冬 n=1,004	他季節 N=3,263
診察室 SBP, 10 mmHg	0.047 [†] (0.030, 0.064)	0.056 [†] (0.046, 0.065)	0.002 (-0.012, 0.015)	0.014 [†] (0.007, 0.022)
	P _{int} = 0.233		P _{int} = 0.095	
診察室 DBP, 10 mmHg	0.078 [†] (0.048, 0.108)	0.052 [†] (0.035, 0.068)	-0.014 (-0.037, 0.010)	-0.024 [†] (-0.037, -0.010)
	P _{int} = 0.039		P _{int} = 0.343	
早 朝 家 庭 SBP, 10 mmHg	0.068 [†] (0.045, 0.092)	0.066 [†] (0.053, 0.078)	0.046 [†] (0.028, 0.065)	0.028 [†] (0.018, 0.038)
	P _{int} = 0.270		P _{int} = 0.445	
早 朝 家 庭 DBP, 10 mmHg	0.092 [†] (0.051, 0.133)	0.052 [†] (0.029, 0.075)	0.044 [†] (0.012, 0.076)	0.004 (-0.019, 0.020)
	P _{int} = 0.008		P _{int} = 0.011	
就 寝 前 家 庭 SBP, 10 mmHg	0.046 [†] (0.023, 0.070)	0.057 [†] (0.045, 0.070)	0.013 (-0.005, 0.032)	0.014 [*] (0.003, 0.024)
	P _{int} = 0.143		P _{int} = 0.798	
就 寝 前 家 庭 DBP, 10 mmHg	0.057 [†] (0.016, 0.097)	0.042 [†] (0.019, 0.064)	-0.007 (-0.038, 0.025)	-0.026 [†] (-0.045, -0.007)
	P _{int} = 0.044		P _{int} = 0.076	

線形回帰分析モデルを用いて、冬季 (n=1,004) と他の季節 (春季、夏季、秋季) (n=3,263) における各血圧値の log 変換した UACR および BNP に対する非標準化係数 (95%信頼区間) を求めた。^{*}p < 0.05; [†]p < 0.01, また、表中の P_{int} は相互作用項の p 値をさす。

全ての解析モデルについて患者因子 (年齢、性別、body mass index、心血管疾患 [冠動脈疾患および脳血管障害] の既往歴、現在の喫煙、習慣性アルコール摂取、糖尿病、高コレステロール血症、慢性腎臓病、降圧薬内服)、および診察室血圧で補正した。相互作用項としてそれぞれの血圧値と季節因子 (冬季 vs. 他の季節) を用いた。

次に、仮面夜間高血圧と標的臓器障害指標 UACR との関連についての検討を行った。図 8 に各季節における、正常血圧、昼間血圧のみの高血圧（早朝，就寝前の平均家庭収縮期血圧 135 mmHg 以上だが夜間家庭収縮期血圧 120 mmHg 未満）、仮面夜間高血圧（早朝，就寝前の平均家庭収縮期血圧 135 mmHg 未満だが夜間家庭収縮期血圧 120 mmHg 以上）、昼間・夜間とも高血圧における UACR の比較を示す。春季、夏季、冬季において、UACR は正常血圧群と比較し仮面夜間高血圧群において有意に高かった。秋季においては統計学的有意差には至らなかったものの、同様の傾向を認めた ($p=0.056$)。以上よりいずれの季節においても、UACR は正常血圧と比較し仮面夜間高血圧で高値であった。



各季節において Kruskal-Wallis 検定および Bonferroni 法による補正を用いて、UACR について各血圧コントロール群間の比較を行った。表中の controlled は正常血圧、daytime HT は昼間血圧のみの高血圧（早朝・就寝前の平均家庭収縮期血圧 135 mmHg 以上だが夜間家庭収縮期血圧 120 mmHg 未満）、masked nocturnal HT は仮面夜間高血圧（早朝・就寝前の平均家庭収縮期血圧 135 mmHg 未満だが夜間家庭収縮期血圧 120 mmHg 以上）、sustained HT は昼間・夜間とも高血圧をさす。図中 UACR：尿中アルブミン・クレアチニン比 (mg/g・cre)

図 8. 各季節における血圧コントロールと UACR の比較

家庭血圧と冬季の心血管イベント発症との関連

ベースライン時の診察室および家庭血圧が、将来の冬季発生の心血管イベントと関連するかについて検討を行った。J-HOP 研究の参加者 4,310 名のうち、データ欠損のあった 52 名（内訳：イベントフォローの脱落 32 名；血圧データの欠損 6 名；患者背景データの欠損 14 名）を除外した 4,258 名を解析に用いた。表 7 に被験者の患者特性を示す。平均 6.2 ± 3.8 年（26,295 人年）のフォローアップ期間で、のべ 269 の心血管イベント（冠動脈疾患，脳血管障害，心不全，および大動脈解離）の発生（10.2/1,000 人年）を認めた。

表 7 患者特性および血圧パラメータ n=4,258

患者特性	
年齢, yrs	64.9 ± 10.9
男性, %	46.8
body mass index, kg/m ²	24.3 ± 3.5
現在の喫煙歴, %	12.2
高血圧, %	91.5
降圧薬の内服, %	79.2
Ca 拮抗薬, %	50.9
ACE 阻害薬, %	6.6
ARB, %	51.7
利尿薬, %	26.0
α 遮断薬, %	4.9
β 遮断薬, %	13.7
糖尿病, %	24.4
心血管疾患の既往, %	13.8
スタチンの内服, %	23.6
総コレステロール, mg/dL	202.4 ± 32.9
HDL コレステロール, mg/dL	57.5 ± 15.2
ベースライン時（血圧測定時）の季節	
春, % (n)	24.8 (1058)
夏, % (n)	23.0 (980)
秋, % (n)	28.7 (1221)
冬, % (n)	23.5 (999)
血圧パラメータ	
診察室 SBP, mmHg	141.3 ± 16.4
診察室 DBP, mmHg	81.2 ± 10.6
早朝家庭 SBP, mmHg	138.4 ± 15.8
早朝家庭 DBP, mmHg	79.1 ± 10.0
就寝前家庭 SBP, mmHg	130.1 ± 14.9
就寝前家庭 DBP, mmHg	72.6 ± 9.7
早朝・就寝前平均家庭 SBP, mmHg	134.3 ± 14.3
早朝・就寝前平均家庭 DBP, mmHg	75.9 ± 9.3

連続変数については平均値 ± 標準偏差、カテゴリー変数についてはパーセンテージで表記した。心血管疾患の既往として冠動脈疾患（安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞）、脳血管障害（脳出血、くも膜下出血、脳梗塞）、および心不全（心不全による入院加療歴）を含む。表中略語は以下：DBP 拡張期血圧；HDL high-density lipoprotein；SBP 収縮期血圧

ベースライン時の各収縮期血圧パラメータと、フォロー期間中に発生した、発症した季節に関係のない全ての心血管イベントとの関連についてのCOX比例ハザードモデルの結果を表8に示す。モデル1は単変量解析（補正なし）、モデル2は患者因子の補正後、モデル3はモデル2にベースライン時（血圧測定時）の季節因子をさらに補正した結果である。早朝および就寝前家庭収縮期血圧ともに、測定時の季節で補正した後も心血管イベントの発生と有意に関連していた。

表 8 全ての心血管イベントに対する各血圧パラメータ(10 mmHg 毎)の COX 比例ハザードモデル n=4,258

	全ての心血管イベント	
イベント数	269	
	HR (95%CI)	p value
Model 1 (補正なし)		
診察室 SBP, 10 mmHg	1.08 (1.01, 1.17)	0.033
早朝家庭 SBP, 10 mmHg	1.23 (1.15, 1.32)	<0.001
就寝前家庭 SBP, 10 mmHg	1.19 (1.10, 1.28)	<0.001
家庭平均 SBP, 10 mmHg	1.25 (1.15, 1.35)	<0.001
Model 2 (患者因子で補正)		
診察室 SBP, 10 mmHg	1.05 (0.97, 1.13)	0.217
早朝家庭 SBP, 10 mmHg	1.14 (1.05, 1.24)	0.002
就寝前家庭 SBP, 10 mmHg	1.15 (1.06, 1.26)	0.001
家庭平均 SBP, 10 mmHg	1.18 (1.08, 1.30)	<0.001
Model 3 (Model 2+血圧測定時の季節因子)		
診察室 SBP, 10 mmHg	1.05 (0.97, 1.13)	0.205
早朝家庭 SBP, 10 mmHg	1.14 (1.05, 1.24)	0.002
就寝前家庭 SBP, 10 mmHg	1.16 (1.06, 1.27)	0.001
家庭平均 SBP, 10 mmHg	1.19 (1.08, 1.31)	<0.001

各収縮期血圧 (SBP) における、発症した季節に関係のない全ての心血管イベントについてのハザード比 (HR)、95%信頼区間 (CI) を示す。家庭平均 SBP は早朝および就寝前家庭血圧の平均値をさす。表中の *Model 2* は以下の患者因子：年齢、性別、body mass index、心血管疾患の既往（冠動脈疾患 [安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞]、脳血管障害 [脳出血、くも膜下出血、脳梗塞]、および心不全 [心不全による入院加療歴]）、現在の喫煙歴、総コレステロール値、糖尿病、スタチン内服、降圧薬の内服、および診察室血圧値 (SBP) で補正した。さらに、*Model 3* については *Model 2* にベースライン時（血圧測定時）の季節因子（春季、夏季、秋季、冬季）を加え補正した。

次に、ベースライン時の各血圧値と、冬季、またはその他の季節（春季、夏季、秋季）に発症した心血管イベントとの関連についてそれぞれ検討した。表 9 にそれぞれの COX 比例ハザードモデルの結果をしめす。患者因子および血圧測定時の季節因子で補正した COX モデルにおいて、早朝家庭収縮期血圧は冬季発症の心血管イベントおよびその他の季節（冬季以外）発症の心血管イベントいずれ

とも有意に関連していた。一方、就寝前家庭収縮期血圧についてはその他の季節（冬季以外）発症の心血管イベントとの関連は認めたものの、冬季発症の心血管イベントとの有意な関連は認めなかった。

表 9 冬季、またはその他の季節に発症した心血管イベントに対する各血圧パラメータ(10 mmHg 毎)の COX 比例ハザードモデル n=4,258

	その他の季節（冬季以外）に 発症した心血管イベント		冬季に発生した心血管イ ベント	
イベント数	187		82	
	HR (95%CI)	p value	HR (95%CI)	p value
Model 1（補正なし）				
診察室 SBP, 10 mmHg	1.11 (1.01, 1.21)	0.026	1.03 (0.90, 1.18)	0.630
早朝家庭 SBP, 10 mmHg	1.22 (1.12, 1.32)	<0.001	1.26 (1.11, 1.42)	<0.001
就寝前家庭 SBP, 10 mmHg	1.23 (1.12, 1.35)	<0.001	1.09 (0.94, 1.26)	0.252
家庭平均 SBP, 10 mmHg	1.26 (1.15, 1.38)	<0.001	1.21 (1.05, 1.40)	0.008
Model 2（患者因子で補正）				
診察室 SBP, 10 mmHg	1.07 (0.98, 1.16)	0.159	1.01 (0.88, 1.15)	0.928
早朝家庭 SBP, 10 mmHg	1.11 (1.00, 1.23)	0.041	1.21 (1.05, 1.41)	0.010
就寝前家庭 SBP, 10 mmHg	1.19 (1.08, 1.32)	0.001	1.07 (0.91, 1.26)	0.434
家庭平均 SBP, 10 mmHg	1.18 (1.06, 1.32)	0.003	1.18 (1.00, 1.40)	0.057
Model 3（Model 2+血圧測定時の季節子）				
診察室 SBP, 10 mmHg	1.07 (0.98, 1.17)	0.152	1.01 (0.88, 1.16)	0.898
早朝家庭 SBP, 10 mmHg	1.11 (1.00, 1.23)	0.042	1.22 (1.06, 1.42)	0.008
就寝前家庭 SBP, 10 mmHg	1.20 (1.08, 1.33)	0.001	1.08 (0.92, 1.27)	0.362
家庭平均 SBP, 10 mmHg	1.19 (1.06, 1.33)	0.002	1.20 (1.01, 1.42)	0.041

各収縮期血圧（SBP）における、冬季に発症した心血管イベントおよびその他の季節（冬季以外）に発症した心血管イベントについてのそれぞれのハザード比（HR）、95%信頼区間（CI）を示す。家庭平均 SBP は早朝および就寝前家庭血圧の平均値をさす。

表中の **Model 2** は以下の患者因子：年齢、性別、body mass index、心血管疾患の既往（冠動脈疾患 [安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞]、脳血管障害 [脳出血、くも膜下出血、脳梗塞]、および心不全 [心不全による入院加療歴]）、現在の喫煙歴、総コレステロール値、糖尿病、スタチン内服、降圧薬の内服、および診察室血圧値（SBP）で補正した。さらに、**Model 3** については **Model 2** にベースライン時（血圧測定時）の季節因子（春季、夏季、秋季、冬季）を加え補正した。

考察

本研究は、心血管リスクを一つ以上有する一般外来患者を対象として、(1) 夏季に測定された昼間（早朝および就寝前）家庭血圧レベルは、他の季節と比較し低値となる。一方、夏季に測定された夜間家庭血圧レベルは、他の季節と比較し高値となる；(2) 仮面高血圧の頻度は夏季に減少する。一方、仮面夜間高血圧の頻度は夏季に増加する；(3) 冬季における早朝家庭血圧と UACR および BNP との関連は、他の季節と比較し強くなる；(4) 早朝家庭血圧レベルは将来の冬季発症の心血管イベントリスクとなる。の主に 4 点の結果を観察した初めての研究である [34, 35]。

家庭血圧および夜間家庭血圧の季節差

これまでの報告では、横断的研究、および個々の患者における通年の血圧を評価した縦断的研究のいずれにおいても、家庭血圧は夏季に低く、冬季に高いと報告されてきた [18-20]。本研究においても、家庭血圧レベルについては早朝および就寝前家庭血圧については既報と同様に他季節と比較し夏季に低いという結果であった。家庭血圧の季節差の機序には室内の温度が強く関与しており [44]、冬季の血圧上昇は環境温度が低くなることで交感神経系が賦活化され血圧上昇をきたすことが原因として考えられる [45]。

次に本研究では、我々の研究グループが新規開発した夜間血圧測定可能な新規の家庭血圧計を用いて評価した、夜間家庭血圧の季節差として、他の季節と比較し夏季に夜間家庭血圧が高値となることを示した。これまでに ABPM による夜間血圧の季節変動についての報告はあるが [18, 24]、夜間家庭血圧の季節変動を報告した研究は我々が知る限り一つのみである。Tabara らは、横断的

解析により、夜間家庭血圧が他季節と比較し夏季に高くなることを報告した [25]。Tabara らの報告では、対象者が一般健診住民（降圧薬内服は全体の 25%）であり、実施した地域が限局しているのに対して、本研究の対象者は比較的心血管リスクの高い一般外来患者（降圧薬内服は全体の 83%）であり、日本全国で実施されている点が異なる。結果は同様に夜間家庭血圧が他季節と比較し、夏季に上昇していた。昼間血圧が夏季に低下するのに対し、夜間血圧が夏季に上昇する機序として夏季に睡眠の質が低下することや、降圧薬を朝食後内服とした場合に夜間就寝中の降圧効果が減弱する可能性、投与量が減量されやすいことが原因として考えられている [7, 18, 24, 46]。

仮面高血圧および仮面夜間高血圧の季節差

本研究では仮面高血圧は夏季に少なく、白衣高血圧は夏季に多いという結果が観察された。我々が知る限り、仮面高血圧の頻度について季節間で比較した報告は未だなく、本研究は仮面高血圧の季節差を報告した初めての研究である。夏季は気温が高値で脱水などにより過降圧や急性腎障害になりやすい [7, 47]。本研究で白衣高血圧が夏季に多かったことから、診察室血圧のみの評価では日常の真の血圧を過大評価してしまい、過降圧による有害事象を招いてしまうかもしれない。このような観点からも、通年の家庭血圧評価は高血圧患者の管理において重要であると考えられる。

さらに、本研究は家庭血圧を用いて、昼間血圧は正常だが夜間家庭血圧が高血圧を呈する仮面夜間高血圧が他季節と比較し夏季に増加していることを明らかにした初めての研究である。既報として ABPM を用いた研究で、高血圧治療がされていない一般健診住民において、診察室血圧および昼間血圧が正常だ

が夜間血圧のみが高値となる孤発性夜間高血圧（isolated nocturnal hypertension）が冬季より夏季に多くなることは報告されている [48]。しかし、本研究では対象者のほとんどが高血圧患者であり（全体の 92%）、血圧評価として家庭血圧計を用いている。実臨床では診察室外血圧の評価として ABPM が用いられることは少なく、夜間血圧の評価が行われる頻度は低い。一方、特に本邦においては家庭血圧の普及が進んでおり、家庭血圧を用いた夜間血圧の評価は ABPM による評価と比較しより容易かもしれない。さらに、本研究では早朝家庭血圧が厳格に管理されている集団においても、仮面夜間高血圧は夏季に増加していた。これより、特に夏季では、昼間または早朝家庭血圧が良好に管理されていたとしても、夜間家庭血圧が高血圧を呈する仮面夜間高血圧が見逃されやすい可能性がある。本研究のロジスティック回帰分析の結果より、高齢、糖尿病、および診察室血圧高値（収縮期血圧 140 mmHg 以上）が仮面夜間高血圧のリスクであった。よって、これらのリスクを有する患者では夜間血圧の評価を検討した方が良いと考えられた。

家庭血圧と臓器障害の関連についての季節差

本研究では早朝家庭拡張期血圧と UACR および BNP といった標的臓器障害指標との関連が、他の季節と比べ冬季に強いという結果であった。早朝家庭血圧は就寝前家庭血圧と比べ標的臓器障害との関連が強いことが報告されているが [33]、本研究ではさらに、早朝家庭血圧と標的臓器障害指標との関連について季節間の差があるという結果が得られた。

本研究において診察室および早朝・就寝前家庭拡張期血圧と UACR の関連が、他季節と比べ冬季により強かった。しかし、春季、夏季、秋季では各血圧

と UACR の関連についての季節差は認めなかった。UACR は糖尿病患者において他の季節と比べ冬季に上昇することが報告されている [49]。UACR は腎障害の進行を予測する有用なマーカーであり [50, 51]、本研究の結果を加えて考えると、他季節と比較し、冬季の血圧高値は腎障害の進行とより強く関連している可能性がある。

次に、本研究では他季節と比較し、冬季に早朝家庭拡張期血圧と BNP がより強い関連を示した。この関係は診察室血圧および就寝前家庭血圧では観察されなかった。心不全の増悪は冬季に多いことがよく知られ [52]、BNP は他の季節と比較し冬季に上昇することが報告されている [53]。本研究の結果より、冬季の早朝家庭血圧高値が、冬季の心不全増悪の増加に関連している可能性が示唆される。また、レニンアンジオテンシン系や交感神経系は 1 日のうち早朝にもっとも賦活化されることが多く、早朝に血圧上昇をきたしやすい要因とされている [54, 55]。本研究では診察室血圧、就寝前家庭血圧いずれとも BNP との関連に有意な季節間の差を認めなかったが、冬季の気温低下と早朝の交感神経系の賦活化が、早朝家庭血圧と BNP との関連が冬季により増強した原因かもしれない。

また、仮面夜間高血圧と UACR の関連についてだが、本研究では正常血圧群と比較し仮面夜間高血圧群では UACR が高値であり、この傾向は全ての季節で観察された。仮面夜間高血圧は昼間血圧および夜間血圧ともに正常血圧である集団と比較し心血管リスクが増大することが報告されており [23]、さらに、標的臓器障害との関連も報告されている [37, 38]。仮面夜間高血圧の頻度が増加する夏季は特に注意が必要であるが、本研究では仮面夜間高血圧における UACR 上昇の関係は通年で観察されたため、年間を通した夜間血圧の評価が重要であると考えられる。

早朝家庭血圧と冬季発症の心血管イベントの関連

本研究では、患者因子で補正した多変量 COX モデルにおいて、ベースライン時の早朝家庭収縮期血圧が冬季に発症した心血管イベント（冠動脈疾患，脳血管障害，心不全，大動脈解離）リスクの増大と関連していた。これはさらに、ベースライン時、つまり測定時の季節で補正した解析モデルにおいても有意であった。就寝前家庭血圧についてはこの関連は認めなかった。一方、冬季以外に発症した心血管イベントの発生については、早朝および就寝前家庭収縮期血圧ともに関連を認めた。すでに述べたように心血管イベントは冬季に増加することが報告され [26, 27]、また、1 日のうちでは午前中にもっとも多いとされている [29]。これらの報告と早朝家庭血圧が冬季の心血管イベントと関連することは矛盾しない結果であった。本研究は早朝家庭血圧が冬季の心血管イベントと関連することを明らかとした初めての報告である。早朝は交感神経系が 1 日のうちでもより亢進し [54, 55]、気温低下は交感神経系の亢進を助長するため [45]、冬季の気温低下、特にその影響を受けやすい早朝の血圧が就寝前の血圧よりも冬季発症の心血管イベントと強く関連していた可能性が考えられた。また、本研究では既出のように早朝家庭血圧と BNP の関連が他季節と比較し冬季に強い（この関係は就寝前家庭血圧ではみられなかった）という結果も認めており、早朝家庭血圧を良好にコントロールすることは冬季の心血管イベント発症を抑制するために有用であると考えられた。

本研究の特色と限界について

本研究の特色として、(1) 被験者数が 4,000 人を超え、特定された一部の地域ではなく全国規模で実施された研究である点；(2) メモリー機能を備えた血圧計を用い、被験者が自己記録することで生じるデータの選択バイアスを防げた点；(3) これまでに報告された他の家庭血圧についての臨床研究と比べ、より長期である連続 14 日間にわたって家庭血圧測定を実施した点 [9, 10, 12, 17]、などが挙げられる。しかしながら、血圧の季節差を検討した本研究においては研究デザイン上の限界が存在する。第一に、血圧の季節差について本研究は同一被験者について年間を通した血圧評価を実施しておらず、登録時点でのデータベースによる横断的解析であるという点である。二つ目に、本研究は季節による血圧値などへの影響を検討したが、それぞれの被験者の環境因子を補正できておらず、被験者ごとの生活環境の差異が結果に影響している可能性がある。三つ目に、家庭血圧測定において、早朝、就寝前、夜間家庭血圧の測定回数が被験者により異なる点が挙げられる。この測定回数の差異は血圧値の正確性に影響している可能性がある。四つ目に、家庭血圧と追跡期間中に生じた冬季発症の心血管イベントとの関連を検討したが、追跡期間中の服薬状況の変化などは補正できていない。また、患者因子について社会的・経済的状況の差異や人種差については補正不可であった点などが挙げられる。

結語

本研究は心血管リスクを有する一般外来患者において、夏季に測定された昼間（早朝および就寝前）家庭血圧レベルは他の季節と比較し低値となり、一方、夏季に測定された夜間家庭血圧レベルは他の季節と比較し高値となることを観察した。さらに、仮面高血圧の頻度は夏季に減少する。一方、仮面夜間高血圧の頻度は夏季に増加する；冬季における早朝家庭血圧と UACR および BNP との関連は、他の季節と比較し強くなる；早朝家庭血圧レベルは将来の冬季発症の心血管イベントリスクとなる。これらの点を明らかとした初めての臨床研究である。早朝および夜間の家庭血圧レベル、仮面高血圧の頻度には季節間の差が存在し、また、臓器障害指標との関連から血圧の季節差の病的意義を明らかとした。以上より血圧の季節間の差を考慮した血圧管理は高血圧性臓器障害の進行や心血管イベントの発症を抑制する可能性が示唆され、年間を通した家庭血圧測定が重要であると考えられる。

今後の課題として、患者個々の通年の家庭血圧測定データを用いた家庭血圧の季節変動についての縦断的な検討が必要であると考えられる。さらに室温などの環境因子についても同時に評価することで、血圧季節変動に影響する因子を解明できるかもしれない。これにより、降圧薬の調整のみではなく、環境因子の調整や生活指導によって血圧の変動を抑制することができ、心血管イベントの抑制に役立つ可能性がある。

参考文献

- [1] Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23(1): S19–S25.
- [2] Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8939 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010; 55(4): 1049–1057.
- [3] Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, Kario K, Ohkubo T, Pierdomenico SD, Schwartz JE, Wing L, Verdecchia P. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension*. 2014; 64(3): 487–493.
- [4] Johansson JK, Niiranen TJ, Pukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2012; 59(2): 212–218.
- [5] Hoside S, Yano Y, Mizuno H, Kanegae H, Kario K. Day-by-day variability of home blood pressure and incident cardiovascular disease in clinical practice: the J-HOP study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension*. 2018; 71(1): 177–184.
- [6] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375(9718): 895–905.
- [7] Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, Asayama K, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Kario K, Kollias A, Manios E, Mihailidou AS, Myers M, Niiranen T, Ohkubo T, Protogerou A, Wang J, O'Brien E, Parati G. Seasonal variation in blood pressure: evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2020; 38(7): 1235–1243.
- [8] Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020; 38(5): 791–798.

- [9] Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998; 16(7): 971–975.
- [10] Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension*. 2010; 55(6): 1346–1351.
- [11] Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Tomono Y, Okuda Y, Shimada K. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: the HONEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(13): 1519–1527.
- [12] Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognosis value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Association (PAMELA) study. *Circulation*. 2005; 111(14): 1777–1783.
- [13] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): 1269–1324.
- [14] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schimieder RE, Shlyakhto E, Tsoufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104.
- [15] Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu S, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamida K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M,

- Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takanashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH2019). *Hypertens Res.* 2019; 42(9): 1235–1481.
- [16] Fujiwara T, Yano Y, Hoshide S, Kanegae H, Kario K. Association of cardiovascular outcomes with masked hypertension defined by home blood pressure monitoring in a Japanese general practice population. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(7): 583–590.
- [17] Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004; 291(11): 1342-1349.
- [18] Stergiou GS, Myrsilidi A, Kollias A, Destounis A, Roussias L, Kalogeropoulos P. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications. *Hypertens Res.* 2015; 38(12): 869–875.
- [19] Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, Hosaka M, Satoh M, Yasui D, Obara T, Inoue R, Metoki H, Kikuya M, Imai Y, Ohkubo T. Seasonal variation in self-measured home blood pressure among patients on antihypertensive medications: HOMED-BP study. *Hypertens Res.* 2017; 40(3): 284–290.
- [20] Iwahori T, Miura K, Obayashi K, Ohkubo T, Nakajima H, Shiga T, Ueshima H. Seasonal variation in home blood pressure: findings from nationwide web-based monitoring in Japan. *BMJ Open.* 2018; 8(1): e017351.
- [21] Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet.* 2007; 370(9594): 1219–1229.
- [22] Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, Hoshide S; Group., on behalf of the J-HOP Study. Nighttime blood pressure measured by home blood pressure monitoring as an independent predictor of cardiovascular events in general practice. *Hypertension.* 2019; 73(6): 1240–1248.

- [23] Fujiwara T, Hoshide S, Kanegae H, Kario K. Cardiovascular events risks associated with masked nocturnal hypertension defined by home blood pressure monitoring in the J-HOP Nocturnal Study. *Hypertension*. 2020; 76(1): 259–266.
- [24] Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti G, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancina G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006; 47(2): 155–161.
- [25] Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Nagashita S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F and the Nagahama study group. Seasonal variation in nocturnal home blood pressure fall: the Nagahama study. *Hypertens Res*. 2018; 41(3): 198–208.
- [26] The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet*. 1997; 349(9062): 1341–1346.
- [27] Yang L, Li L, Lewington S, Guo Y, Sherliker P, Bian Z, Collinc R, Peto R, Liu Y, Yang R, Zhang Y, Li G, Liu S, Chen Z, China Kadoorie Biobank Study Collaboration. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23,000 individuals with diagnosed cardiovascular disease from China. *Eur Heart J*. 2015; 36(19): 1178–1185.
- [28] Gaspattini A, Guo Y, Hashizume M, Lavigne E, Zanobetti A, Schwartz J, Tobias A, Tong S, Rocklov J, Forsberg B, Leone M, De Sario M, Bell ML, Guo YLL, Wu C, Kan H, Yi SM, Coelho MSZ, Saldiva PHN, Honda Y, Kim H, Armstrong B. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observation study. *Lancet*. 2015; 386(9991): 369–375.
- [29] Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989; 79(4): 733–743.
- [30] Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, Matsui Y, Nakamura A, Fukutomi M, Eguchi K, Ishikawa J, Kario K, J-HOP Study Group. Morning and evening home blood pressure and risks of incident stroke and coronary artery disease in the Japanese general practice population: the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension*. 2016; 68(1): 54–61.
- [31] Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, Hara A, Hirose T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by home

- "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; 48(4): 737–743.
- [32] Nishizawa M, Fujiwara T, Hoshide S, Sato K, Okawara Y, Tomitai N, Matsuo T, Kario K. Winter morning surge in blood pressure after the Great East Japan Earthquake. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(2): 208–216.
- [33] Hoside S, Kario K, Yano Y, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, Matsui Y, Nakamura A, Fukutomi M, Eguchi K, Ishikawa J; Group., J-HOP Study. Association of morning and evening blood pressure at home with asymptomatic organ damage in the J-HOP Study. *Am J Hypertens*. 2014; 27(7): 939–947.
- [34] Narita K, Hoshide S, Fujiwara T, Kanegae H, Kario K. Seasonal Variation of Home Blood Pressure and Its Association With Target Organ Damage: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Am J Hypertens*. 2020; 33(7): 620–628.
- [35] Narita K, Hoshide S, Kanegae H, Kario K. Seasonal Variation in Masked Nocturnal Hypertension: The J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2020 Nov 27:hpaa193. doi: 10.1093/ajh/hpaa193.
- [36] Mokwatsi GG, Hoshide S, Kanegae H, Fujiwara T, Negishi K, Schutte AE, Kario K. Direct Comparison of Home Versus Ambulatory Defined Nocturnal Hypertension for Predicting Cardiovascular Events: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) Study. *Hypertension*. 2020; 76(2): 554–561.
- [37] Kario K, Hoshide S, Haimoto H, Yamagiwa K, Uchiba K, Nagasaka S, Yano Y, Eguchi K, Matsui Y, Shimizu M, Ishikawa J, Ishikawa S; J-HOP study group. Sleep Blood Pressure Self-Measured at Home as a Novel Determinant of Organ Damage: Japan Morning Surge Home Blood Pressure (J-HOP) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015; 17(5): 340–348
- [38] Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K, Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study Investigators Group. Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage. *Hypertension*. 2012; 60(4): 921–928.
- [39] Committee to evaluate diagnostic standard for metabolic syndrome. Definition and daiagnostic standard for metabolic syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2005; 94(4): 794–809.
- [40] Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A: Collaborators developing the Japanese equation for

estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(6): 982–992.

- [41] Sheng CS, Cheng YB, Wei FF, Yang WY, Guo QH, Li FK, Huang QF, Thijs L, Staessen JA, Wang JG, Li Y. Diurnal blood pressure rhythmicity in relation to environmental and genetic cues in untreated referred patients. *Hypertension.* 2017; 69(1): 128–135.
- [42] Imai Y, Otsuka K, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K; Japanese Society of Hypertension., Japanese Society of Hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res.* 2003; 26(10): 771–782.
- [43] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH2014). *Hypertens Res.* 2014; 37(4): 253–390.
- [44] Yatabe J, Yatabe MS, Morimoto S, Watanabe T, Ichihara A. Effects of room temperature on home blood pressure variations: findings from a long-term observational study in Aizumisato Town. *Hypertens Res.* 2017; 40(8): 785–787.
- [45] Winnicki M, Canali C, Accurso V, Dorigatti F, Giovinazzo P, Palatini P. Relation of 24-hour ambulatory blood pressure and short-term blood pressure variability to seasonal changes in environmental temperature in stage I hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens.* 1996; 18(8): 995–1012.
- [46] Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancina G, Gensini GF, Parati G. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension.* 2013; 61(4): 908–914.
- [47] Imai E, Abe K. Blood pressure drop in summer may cause acute kidney injury with irreversible reduction of glomerular filtration rate. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(1): 1–2.
- [48] Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R. Summer does not always mean lower: seasonality of 24 h, daytime, and night-time blood pressure. *J Hypertens.* 2012; 30(7): 1392–1398.
- [49] Wada Y, Hamamoto Y, Ikeda H, Honjo S, Kawasaki Y, Mori K, Koshiyama H. Seasonal variation of urinary albumin creatinine ratio in Japanese subjects with

- type 2 diabetes and early nephropathy. *Diabet Med.* 2012; 29(4): 506–508.
- [50] Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kideny Int.* 2003; 63(4): 1468–1474.
- [51] Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH, Bakker SJ, Wetzels JF, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(9): 2582–2590.
- [52] Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(5): 760–766.
- [53] Khezri BS, Cederblad M, Helmersson-Karlqvist J, Karlsson B, Melhus H, Larsson A. Seasonal variability of NT-proBNP in Swedish primary care patients. *Chronobiol Int.* 2017; 34(10): 1473–1477.
- [54] Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Iwasaki T. Augmented diurnal variations of the cardiac renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Hypertension.* 2002; 40(6): 827–833.
- [55] Kario K, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Hoshida Y, Shimada K. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease. Role of alpha adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2004; 17(8): 668–675.

倫理面の配慮

本研究は自治医科大学疫学研究倫理審査委員会 A の承認のもと行った。

謝辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学内科学講座循環器部門 苅尾七臣教授、星出聡教授に厚くお礼申し上げます。

(背表紙)

家庭血圧の季節間の差と臓器障害および心血管リスクとの関連―家庭血圧についての全国規模観察研究：J-HOP (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure) 研究― 氏 成田 名 圭佑



注：冊子にした時に下 5 センチ必ず空けてください。