

氏名	いしやま ゆうすけ 石山 裕介
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 828号
学位授与年月日	令和 4年 6月 22日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	動脈スティフネスが家庭血圧日間変動と心負荷及び心血管イベントの関 係に与える影響
論文審査委員	(委員長) 教授 大河原 晋 (委員) 教授 石川 鎮清 准教授 岩津 好隆

論文内容の要旨

1 研究目的

高血圧は脳心血管病の危険因子であり、血圧レベルと脳心血管病リスクには関連がある。降圧治療はこれらの発症リスクを減少させる。家庭血圧は診察室血圧と比較して心血管イベントと強く関連があり、さらに家庭血圧で評価した血圧日間変動の増加は平均家庭血圧と比較して臓器障害や心血管イベントの増加と関連がある。血圧変動と臓器障害や心血管イベントの関連を説明する上で、我々は全身血行動態アテローム血栓症候群の概念を提唱している。動脈スティフネスの増大が血圧変動性の増大を招き、その逆も起こることで悪循環を形成し、心負荷を増大させたり心血管疾患発症を加速させたりすると考えられるが、これを検証するための研究は行われていない。

今回、我々はまず家庭血圧の日間変動と心臓過負荷の指標である N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の関連が、上腕-足首間脈波伝播速度 (baPWV) で評価した動脈スティフネスの程度によって異なるか検討した。次に、心血管イベントの有無の予後調査を行い、家庭血圧の日間変動と心血管イベントの関連が baPWV の増加によって異なるか検討した。

2 研究方法

日本人における家庭血圧の心血管予後予測能に関する前向き観察研究 Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) 研究に登録された心血管リスク (高血圧症、高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病、心血管疾患の既往、心房細動、喫煙、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸症候群) のうち少なくとも 1 つ以上有する患者を対象とした。心血管イベントは致命的・非致命的な脳卒中、急性心筋梗塞、カテーテル治療を要する狭心症、突然の症状出現後 24 時間以内の突然死と定義した。

baPWV 1800cm/s で 2 群に分けて、研究 1 では家庭血圧日間変動の標準偏差 (SD)、変動係数 (CV)、平均変動幅 (ARV) と NT-proBNP (n=2115; baPWV<1800cm/s, n=1464; baPWV \geq 1800cm/s, n=651)、研究 2 では各家庭血圧日間変動と心血管イベントの発生 (n=2648; baPWV<1800cm/s, n=1837; baPWV \geq 1800cm/s, n=811) の関連を検討した。

3 研究成果

研究 1

高 baPWV 群では低 baPWV 群と比較して、家庭収縮期血圧の SD、CV、ARV、NT-proBNP が有意に高かった(all P<0.001)。多重線形回帰分析において、高 baPWV 群では SD、CV、ARV は平均家庭収縮期血圧を含む心血管リスク因子で補正しても NT-proBNP と関連した (all P <0.005)。しかし、低 baPWV 群では関連は見られなかった。高 baPWV 群と低 baPWV 群によって各血圧変動指標と NT-proBNP の間には交互作用を認めた (all P <0.05)。

研究 2

SD、CV、ARV をそれぞれ 4 分位として、Cox 比例ハザードモデルにて心血管イベントの関連を検討した。高 baPWV 群では SD (ハザード比[HR] 2.30、95%信頼区間[CI]1.23-4.32)、CV (HR 2.89、95%CI 1.59-5.26)、ARV (HR 2.55、95%CI 1.37-4.75) の 4 分位最上位は他の分位と比較して心血管イベントを予測した。さらに SD (HR 1.44、95%CI 1.13-1.82)、CV (HR 1.49、95%CI 1.16-1.90)、ARV (HR 1.37、95%CI 1.09-1.73) の 1SD の増加も心血管イベントと関連した。この関連は NT-proBNP を加えたモデルでも認められた。

4 考察

本研究では、1 つ以上の心血管リスクを有する外来患者で、診察室血圧や平均家庭血圧を含んだ従来の心血管リスク因子と独立して、高 baPWV 群で家庭収縮期血圧日間変動は NT-proBNP レベルや心血管イベントと関連があった。一方で低 baPWV 群ではともに関連がなかった。家庭血圧変動と NT-proBNP、家庭血圧変動と心血管イベントの関連に関しては過去にも報告があるが、動脈スティフネスがこの関係に影響を及ぼすかは検討されていない。本研究は動脈スティフネスが家庭血圧変動と NT-proBNP および心血管イベントとの関係を修飾する因子である可能性を示した初めての研究である。

今回の結果は我々が提唱している全身血行動態アテローム血栓症候群の概念を支持する可能性がある。血管の Windkessel 機能で説明されるように、柔らかい血管は圧負荷が加わると血管が拡張することができるが、硬い血管では圧負荷に対して血管を十分拡張できず、左室後負荷が増大して NT-proBNP を上昇させると考えられる。平均家庭血圧レベルと血圧変動性それぞれの動脈スティフネスによる交互作用の結果の不一致は、血管の Windkessel 機能への影響が静的な昇圧効果か動的な昇圧効果かで異なるためと考えられる。また、血管に作用する血圧による血管壁に垂直に作用する力(stretch)と、血流による血管壁の接線方向に作用する力(wall shear stress)を考えると、硬い血管ではこれらの力の減衰が小さく、末梢血管に到達し、プラークがあればそれを破綻させ、アテローム硬化性心血管イベントのトリガーとなる。また細動脈硬化の進行にも影響し、腎障害を含む臓器障害を進行させることも心血管イベントのリスクとなると考えられる。NT-proBNP を含んで調整した後でも家庭血圧日間変動と心血管疾患の発症に関連性が残ったのは、NT-proBNP は心臓以外の要因でも高値になり、心血管疾患の発症を NT-proBNP の上昇だけでは説明できない。心臓過負荷は血圧変動性と動脈スティフネスの関係においてあくまで一つの臓器障害の指標と考えられる。

5 結果

動脈スティフネスは家庭収縮期血圧変動と心臓過負荷、心血管イベントの関連を増幅した。過去の報告及び今回の研究結果から、高血圧管理において平均血圧レベルだけでなく、血圧変動にも注目することは重要であるといえる。動脈スティフネスが増大している症例ほど、その重要性は大きい。

論文審査の結果の要旨

高血圧は脳心血管病の危険因子であり、血圧レベルと脳心血管病リスクの間には関連を認め、さらに降圧療法はこのリスクを減少させる。血圧評価方法としての家庭血圧は心血管イベントと強く関連を示し、さらに家庭血圧で評価した血圧日間変動の増加は臓器障害や心血管イベントの増加と関連を示すことが知られている。このような関連の理由として、動脈スティフネスと血圧変動性それぞれの増大が互いに悪循環を形成し、心負荷の増大、さらには心血管疾患発症の増加につながるものが想定されるが、それらの関連に関する検討は現在まで、行われていない。

申請者は、日本人における家庭血圧の心血管予後予備能に関する前向き研究（Japan Morning Surge-Home Blood Pressure; J-HOP）研究に登録された症例中、心血管リスクを一つ以上有する症例を対象として、i) 動脈スティフネスの指標である上腕・足首間脈波伝播速度 (baPWV) 1800 cm/s をカットオフとした 2 群間で、家庭血圧日間変動の標準偏差 (SD)、変動係数 (CV)、平均変動幅 (ARV) と NT-proBNP を比較し、さらに ii) 同 2 群間での家庭血圧日間変動と心血管イベントの発生の関連についても検討した。

その結果、

1) 高 baPWV 群では低 baPWV 群に比し、SD、CV、ARV、さらに NT-proBNP が有意に高値であった。さらに高 baPWV 群では、SD、CV、ARV はそれぞれ NT-proBNP と関連を示す一方、低 baPWV 群ではそれらの間には関連を認めなかった。

2) SD、CV、ARV をそれぞれ 4 分位として、Cox 比例ハザードモデルにて心血管イベントとの関連を検討したところ、高 baPWV 群の SD、CV、ARV それぞれの 4 分位最上位は他分位に比し、心血管イベントを予測することが可能であった。さらに、SD、CV、ARV それぞれの 1SD の増加も心血管イベントと関連を認めた。

以上の結果より、baPWV で示される動脈スティフネスと家庭血圧日間変動、心臓過負荷、心血管イベントの関連の一部が明らかとなった。

本研究の研究目的は明確で、研究方法も妥当であり、新規性や独自性もある。また、高血圧管理における血圧変動という新たな取り組みは実際の日常診療への貢献も期待されることから、審査員全員一致で博士論文に相応しいと評価した。

試問の結果の要旨

申請者は、研究背景や目的、方法、結果、考察について、決められた時間内で要領よく説明した。その内容の骨子は「論文審査の結果」に記載したとおりである。なお、審査委員からなされた主な質問やコメントは以下の通りである。

1)本論文は 2 つの研究を含む内容になっているが、それぞれの研究の関係を分かり易く示す説明を追記する、もしくはシェーマを追加することが望まれる。特に、動脈ステイフネス、NT-proBNP、心血管イベントそれぞれの関連についての詳細を説明することが望まれる。 >>記載します。

2)baPWV データ欠損のための脱落症例が多い理由は？

>> baPWV 測定は健康診断の必須項目ではなくオプション設定であったために、施行されない症例が比較的多数となってしまったためです。

3)血圧変動性と季節変更の関連は知られているが、今回の対象症例の検査時期と血圧変動の関連については注意を払っているのか

>>今回の検討では季節性までは背景を統一した症例登録とはなっていないため、季節性を明示することはできない結果です。

4)表 1 の患者背景に推算糸球体濾過量の記載をするのが良い

>>記載します。

5)eGFR と NT-proBNP の関連は検討していますか？

>> eGFR と NT-proBNP の関連については検討を行い、関連がないことを確認しています。

6)表 6 で NT-proBNP 上昇の未調整オッズ比が baPWV 高値群において 0.61 で有意差がある。脂質異常症があることが、リスクを下げる結果となっており、スタチン内服の影響はあるのか？

>>詳細はわかりませんので今後の検討課題といたします。

7)研究 2 において、家庭血圧日間変動と心血管イベントの関連の検討において、家庭血圧は朝・夕のどれを使用した解析なのか？

>>朝・夕の家庭血圧の平均値を使用しています。

8) (コメント) 研究 2 において、eGFR が調整因子に入らないのはどうしてでしょうか？

>>返答をお願いします。

9) (コメント) 研究 2 において、LDL コレステロールではなく、総コレステロールを調整因子として使用している理由はどうしてでしょうか？J-HOP 研究での測定項目の設定のためでしょうか？

>>返答をお願いします。

10) (コメント) 血圧変動性の各指標や baPWV、proBNP の妥当性については方法または背景で述べるべきで考察に記載することではない気もしますが、いかがでしょうか

>>返答をお願いします。

11) (コメント) 血圧変動性の各指標や baPWV、proBNP の妥当性については、発表時のように方法または背景で述べるべきで、考察への記載は不要と思いますが、いかがでしょうか?

>>返答をお願いします。

12) (コメント) SHATS の説明は intro で行っており、考察では不要ではないでしょうか? そのかわりに、本研究の結果がこの概念のどの部分を支持しているのかにつき、発表の際に提示されていたように説明するのが良いのでは?

>>返答をお願いします。

13) (コメント) SHATS の概念上、まずは血圧変動の抑制が動脈スティフネス抑制するのかを、baPWV 低値群で検討するのが第一歩ではないでしょうか?

>>返答をお願いします。

14) (コメント) baPWV で大動脈カップリングの話をするのは矛盾がある気がします。可能なようでしたら、大動脈カップリングと SHATS の違いを明確にし、cfPWV と baPWV の違いに配慮しながら考察してはいかがでしょうか。

>>返答をお願いします。

15)baPWV は血圧に影響されると思われる。例え同じスティフネスであっても血圧が高いと baPWV が上昇するのではないか。

>>ご指摘の通り、baPWV と血圧の間には正相関を認めるが、その関連は強いものではなく、測定項目としては独立したものと考えていいと思われる。

16)P13。図 3 に相関を示す、とあるが、回帰ではないか。P15、17。有意な相関、とあるが、関連とすべきである。今回の内容では相関は用いていないようなので、全体を通して、相関を回帰もしくは関連に修正いただきたい。

>>修正します。

17)P16。表 4 で、診察室収縮期血圧、診察室拡張期血圧、平均家庭収縮期血圧、平均家庭拡張期血圧がすべてモデルに投入されているが、多重共線性となっている可能性はないか。

>>論文化の際にも問題とはなっていないが、確認します。

18)血圧測定が 14 日間のうち初回を除外した 13 日の値を用いたとしている。血圧変動データ欠損

が 47 例いるが、全血圧データの欠損なのか、基準を用いて 13 日のうち何日以上を欠損としたのか。

>>確認の上、返答します。

19) (コメント) P28 。log NT-ProBNP を含んだ調整をした後でも関係は残った、とあるが、表 12 にはそのことが見当たらない。表 14 のことか。また、そのことについて、考察では、一つの表現型かもしれない、とある。どのようなことか。

>>返答をお願いします。

誤字脱字

学位論文

p. 2、14 行：推定→推算

p. 3、図 1：対象、エンドポイントの記載を見やすくして下さい

p. 19、2 行：BT→NT

申請者は、ほとんどの質問に対して的確に返答した。一部の質問に関しては、あらためて確認するとのことで、申請者自身の仮説を交えることで適切に答えることができた。また、提出された学位論文では、一部の指摘事項について、適切に修正かつ加筆された。

以上の発表および質疑応答から、申請者が十分な資質と能力を有していることが明らかになり、審査委員全員一致で合格と判断された。