

論文要旨	
学位論文 (要約)	
表題	<u>家庭血圧の臓器障害と心血管イベントリスクへの影響：糖代謝異常別の検討</u>
申請者氏名	<u>鈴木 大輔</u>
担当指導教員氏名	<u>苅尾 七臣 教授</u>
所属	<u>自治医科大学大学院医学研究科</u> 地域医療学系 専攻 循環器・呼吸器疾患学 専攻分野 心血管病学 専攻科
使用文字数 <u>3158</u> 字	

論 文 要 旨

氏名 鈴木 大輔

表題

家庭血圧の臓器障害と心血管イベントリスクへの影響： 糖代謝異常別の検討

1 研究目的

高血圧症、糖尿病はそれぞれが心血管イベント発症と関連し、二つの疾患の共存はよりリスクを上昇させる。一方、糖尿病を対象にした報告では、診察室血圧に基づく降圧での心血管イベントの抑制効果を認めなかった。血圧管理は、診察室血圧での管理のみでは不十分である可能性がある。各国の高血圧ガイドラインにおいて、診察室血圧のみならず診察室外血圧の評価が重要である。さらに、診察室外血圧である家庭血圧は診察室血圧よりも心血管イベント予測能が高い。家庭血圧は日々の血圧を評価するが、その日間家庭血圧変動も血圧レベルと独立して心血管イベント予測能と関連する。そこで、二つの研究を計画した。

研究 1. 糖尿病患者及び非糖尿病患者における日間家庭血圧変動と腎機能およびアルブミン尿との関連性

糖尿病性腎臓病の概念が提唱され、アルブミン尿を呈さない eGFR(estimated glomerular filtration rate;推定糸球体濾過量)低下型の糖尿病性腎臓病の患者が増えている。そのため、eGFR 低下のリスク決定因子をみつけるのは重要である。過去の報告では、平均診察室血圧値ではなく診察室血圧変動が eGFR の低下と関わっていた。糖尿病患者においても同様の関連性がみられる可能性がある。そこで、糖尿病患者において日間家庭血圧変動と eGFR の関連性を調べ、非糖尿病患者と比較することを目的とした。さらに、日間家庭血圧変動がアルブミン尿の有無とも関連するかも検討した。

研究 2 糖尿病、前糖尿病および正常血糖における診察室血圧、家庭血圧と心血管イベント

過去の研究によれば、糖代謝異常を有する患者において、診察室血圧レベルではなく家庭血圧レベルが心血管イベントを予測する。一方で、正常血糖患者においてはその関連性は認められなかった。また、過去の糖代謝異常と心血管イベントとの関連の研究において、糖尿病は心血管イベントリスクである一方、前糖尿病の心血管イベントリスクは少なくとも正常血糖以上には心血管イベントのリスクがあるとされる。それゆえ、前糖尿病、糖尿病と段階的に心血管イベントリスクが増加する可能性がある。家庭血圧においても、前糖尿病、糖尿病と段階的に心血管イベントリスクへの寄与が増加する可能性もあるが、これまでに前糖尿病、糖尿病別の集団における家庭血圧と心血管イベントとの関連は検討されていない。我々は糖代謝異常の状態を正常血糖群、前糖尿病群、糖尿病群に分類し、前糖尿病及び糖尿病の心血管イベントリスクを検討するとともに、診察室血圧及び家庭血圧が心血管イベントに与える影響を検討した。

2 研究方法

The J-HOP (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure) 研究のデータベースを用いた。この研究は少なくとも1つ心血管リスク因子をもつ参加者を対象とし、連続した14日間の家庭血圧を測定し、心血管イベント発症との関連を調べた研究である。家庭血圧は、早朝及び就寝前に測定された。研究1では糖尿病群と非糖尿病群に分類し、家庭血圧、日間家庭血圧変動の指標それぞれとUACR (urine albumin-to-creatinine ratio; 尿中アルブミン/クレアチニン比)、eGFR それぞれの関連性の関連を調べた。日間家庭血圧変動の指標として、SD (standard deviation; 標準偏差)、CV (coefficient of variation; 変動係数)、ARV (average real variability; 平均変動幅)、VIM (variability independent of the mean; 平均値とは独立した変動性)を用いた。研究2では非糖尿病患者のうち、HbA1c 5.7-6.4 %を前糖尿病群、それ以外を正常血糖群と定義した。そのうえで、糖代謝異常によってわけた3群間での複合心血管アウトカム、冠動脈疾患、脳卒中、心不全の発症率をKaplan-Meier 法を用いて調べた。前糖尿病群、糖尿病群における正常血糖群と比較した各イベントとの関連及び各群における診察室、家庭血圧の複合心血管アウトカムとの関連はCox 比例ハザード分析を用いて算出した。

3 研究成果

研究1では4,231人(非糖尿病群3,197人、糖尿病群1,034人)を対象とした。重回帰分析では、平均早朝および就寝前家庭収縮期血圧の上昇は対数化されたUACRの上昇と関連していたが、eGFRとは一部(非糖尿病群における就寝前家庭収縮期血圧とeGFRとの関連)を除いて関連を認めなかった。日間家庭収縮期血圧変動と対数化されたUACRは一部(糖尿病群における早朝家庭収縮期血圧のARVとUACRとの関連)を除いて関連を認めなかった。糖尿病群においてのみすべての日間家庭収縮期血圧変動の上昇とeGFRの低下は関連し、非糖尿病群では関連していなかった。

研究2では、4,225人(正常血糖群2,024人、前糖尿病群1,167人、糖尿病群1,034人)を対象とした。平均フォロー期間は 6.2 ± 3.8 年であり、フォロー期間中に259の複合心血管アウトカム(冠動脈疾患[124イベント]、脳卒中[94イベント]および心不全[41イベント])が発症した。複合心血管アウトカムの発症率は正常血糖群、前糖尿病群、糖尿病群の順で増加した。従来の心血管リスク因子で補正後の複合心血管アウトカムのハザード比は、正常血糖群と比較して前糖尿病群では1.29 (95 %信頼区間 0.94-1.77)、糖尿病群では1.70 (95 %信頼区間 1.25-2.30)であった。冠動脈疾患と心不全の発症率は糖尿病群で上昇したが、脳卒中の発症率は正常血糖群と比較して前糖尿病と糖尿病で同様に高かった。

一方、正常血糖群、前糖尿病群、糖尿病群の全ての群で早朝家庭収縮期血圧と複合心血管アウトカムとの関連を認めた。前糖尿病群においては、従来の他の心血管リスク因子で補正するとこの関係性は消失した。診察室収縮期血圧と複合心血管アウトカムとの関連性は糖尿病群にのみ認めた。

4 考察

研究1. 平均家庭血圧及び日間家庭血圧変動とアルブミン尿及びeGFRとの関連性を非糖尿病群と糖尿病群にわけて検討した。糖尿病群においてのみ日間家庭収縮期血圧変動の上昇とeGFRの低下の関連がみられた理由の一つとして、糖尿病は非糖尿病と比較して、動脈硬化により増幅された血圧変動が動脈壁で十分に吸収できず、臓器まで伝わった結果、臓器障害をきたすことがあげられる。今回の結果から、平均血圧値と血圧変動は糖尿病性腎臓病の表現型に対して、異なるリスクとなる可能性が示唆された。

研究2. 前糖尿病、糖尿病と段階的に心血管イベントリスクが増加した。前糖尿病群は正常血糖群より心血管イベントリスクが高いが、この関連は従来の心血管リスク因子で補正したところ消失した。前糖尿病群は、正常血糖群より、心血管イベントリスクが高いと思われるが、その寄与は他の

心血管リスク因子ほどは高くないかもしれない。また、前糖尿病群においては、早朝家庭収縮期血圧は複合心血管イベントと関連を認めたが、この関係は従来の他のリスク因子で補正すると消失した。早朝家庭収縮期血圧の管理も重要だが、他のリスク因子の寄与も高く、総合的リスク管理が重要である。糖尿病患者においては、家庭血圧のみならず、診察室血圧も心血管イベントと関連した。糖尿病患者を対象とした大規模臨床研究では、診察室血圧に基づく降圧治療は心血管複合アウトカムのリスクを減らさなかった。診察室血圧の上昇は心血管イベントリスクとなる可能性はあるものの、診察室血圧をターゲットとした血圧コントロールが心血管イベント抑制に有効かどうかは議論の余地がある。

本研究では糖代謝異常自体のイベントリスクも検討し、それぞれの糖代謝異常における診察室血圧、家庭血圧と心血管イベントとの関連を調べた初めての研究である。前糖尿病、糖尿病と糖代謝異常がすすむと心血管イベントリスクが上昇する。正常血糖、前糖尿病、糖尿病のいずれの群においても家庭血圧によるリスクの層別化が重要である。

5 結論

今回の研究は、糖代謝異常別の家庭血圧値及び日間家庭血圧変動の臓器障害との関連性、糖代謝異常別の診察室・家庭血圧値の心血管イベントへの影響を示した。糖尿病患者においても、家庭血圧や日間家庭血圧変動を考慮した血圧コントロールが重要である。