

氏 名	鈴木 大 輔
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 656 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	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
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 長 田 太 助 (委 員) 教 授 藤 田 英 雄 准教授 岩 津 好 隆

論文内容の要旨

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ろ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を減らさなかった。診察室血圧の上昇は心血管イベント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。

論文審査の結果の要旨

【研究内容】

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が、この詳細な機序を解明するため、鈴木氏は以下のような二つの研究を実施した。

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。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。

それぞれの結果は以下の通りである。

研究 1

4,231 人（非糖尿病群 3,197 人、糖尿病群 1,034 人）を対象として解析したところ、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

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）を対象として解析したところ、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]）が発症していた。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。

【問題点および改定の内容】

1. 少なくとも一つ以上の心血管リスク因子を持つ患者を対象とした試験で、回答のなかに $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の患者は 210 名と記載されている。研究 1 の序論で述べられている

とおり、糖尿病性腎臓病の定義は糖尿病に随伴した慢性腎臓病である。本研究の対象症例 4231 人のうち、慢性腎臓病の定義を満たす症例はどのくらいいるのか？

また正常アルブミン尿、微量アルブミン尿と顕性アルブミン尿の症例についても分類して患者背景と *limitation* に記載すべきでは？（考察で顕性アルブミン尿臨床研究を引用している）

⇒

研究 1 の表 1.に記載。本研究は糖尿病性腎臓病の患者のみを対象としたものではないので、内容を *limitation* に記述。(Page 37,Line 1)

2. 早朝家庭収縮期血圧の SD と ARV が非糖尿病と糖尿病患者で差がでたのは、どう解釈するか？考察に加えてはどうか。

⇒

一般的には糖尿病患者の方が非糖尿病患者を比較して血圧変動が大きいといわれており、今回のご指摘についても、重要な点であるので、下記の記述を加えた。(Page 32, Line 5)

「本研究においては早朝家庭収縮期血圧の SD と ARV が非糖尿病患者と比較して糖尿病患者で有意に高値であった。糖尿病では、非糖尿病と比べ動脈硬化の進行や神経障害を認めるため、それに伴う圧受容体反射低下が起こりやすい。結果として、糖尿病では血圧変動が大きくなりうるとされる 1。また、血圧変動は平均血圧値が上昇するほど顕著になる。糖尿病群では、非糖尿病群と比較し平均早朝家庭収縮期血圧値が高かった。SD と ARV において差を認め、平均値血圧に対する血圧変動の割合を示す CV で差を認めなかったことを考えると、高い平均早朝家庭血圧レベルが糖尿病と非糖尿病の SD と ARV の差につながった可能性がある。」

3. 日内家庭血圧変動と推算 GFR の関連性についての結果の記載を追加が必要である。

⇒

日内家庭血圧変動の指標として、早朝家庭収縮期血圧と就寝前家庭収縮期血圧の差（ME 差）を用いて再解析を行ったが、単回帰分析において ME 差と eGFR との関連性は糖尿病群で関連性を認めなかった。(糖尿病群 $r=0.019$, $p=0.522$ 非糖尿病群 $r=-0.019$, $p=0.282$)、ME 差とアルブミン尿の結果についても関連なしまたは弱い相関関係であった。(糖尿病群; $r=0.048$, $p=0.122$ 非糖尿病群 $r=0.068$, $p<0.001$) [研究 1],表 3 に追記した。また、日間家庭血圧変動と推算 eGFR の関連性については、[研究 1],表 2,4,5 で表記したが、本文中に未記載だったので、記載を追加した。(Page17, Line2)

4. この論文の新規性と証明した部分をわかりやすく明解に記載して欲しい。

⇒

新規性や証明した部分をわかりやすくまとめるために、考察の末尾に追記した。(Page 37,Line 6)

「今回の結果から、心血管リスク因子を有する患者かつ糖尿病患者において日間家庭血圧変動の増加と腎機能障害との関連が認められた一方、非糖尿病患者では認められなかった。また、両群において平均家庭血圧の上昇とアルブミン尿が関連していた。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ある。本研究は糖尿病患者における日間家庭血圧変動・家庭血圧とアルブミン尿・腎機能障害への影響を非糖尿病患者と比較したはじめての研究である一方、 $GFR<60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ の参加者は 20 %程度、アルブミン尿を有する患者も非糖尿病で 21.8 %、糖尿病患者で 36.5 %と少なかった。今後、よりステージの進行した糖尿病性腎臓病も含めた対象者を、さらに前向き研究で検討していく必要がある。」

5. 今回用いた変動性の指標を日常臨床でどう応用していけばよいと考えているのか記載すべき。

⇒

意見を考察末尾に追記した。

「日間家庭血圧変動は臓器障害や心血管イベントの予測に重要であるが、現在は手書きの家庭血圧日誌が主流である。日常診療において、CV や ARV といった日間家庭血圧変動の指標の算出は容易ではない。今後、簡便に変動性の指標を求められるように自動算出可能なアプリを導入することで、臨床応用が図れるかもしれない。」(Page 37, Line16)

6. 本研究では脳卒中のみ前糖尿病群で非糖群と比べて有意な結果がでて、他の臨床研究では一定しない原因について考察するべきと考える。

⇒

民族間の冠動脈疾患や脳卒中の発生率の違いや民族間の糖代謝異常と冠動脈疾患や脳卒中の関連性の違いにより、心血管イベントと糖代謝異常との関連に違いを生じた可能性はあると考えるので、考察を加えた。(Page 42, Line 6)

「本研究において脳卒中においてのみ前糖尿病患者が非糖尿病患者においてリスクが増大していたこと、過去の研究ではそれぞれの心血管イベントである冠動脈疾患、脳卒中と前糖尿病との関連が一定でない理由として以下のことが考えられる。日本では冠動脈疾患よりも脳卒中の発生率が高いことが知られている 2。また、糖尿病患者といった糖代謝異常患者において、アジア人は欧米人と比較して脳血管イベントの発生率が高いとされ、高血糖の影響を受けやすいとされている 3。従って、民族間の冠動脈疾患や脳卒中の発生率の違いや民族間の糖代謝異常と冠動脈疾患や脳卒中との関連性の違いにより、冠動脈疾患や脳卒中と糖代謝異常との関連に違いを生じた可能性がある。」

7. 研究 1 で、分析結果から、前糖尿病→アルブミン尿、糖尿病→eGFR 低下が画然と分けられているが、アルブミン尿と eGFR 低下は連続する病態でもあり、期間の長短等、時間に依存した結果ではないか。

⇒

重要な指摘であり、下記の通り訂正をした。(Page31, Line9)

「この結果は、DKD の病態の違いに起因する可能性がある。すなわち、病理学的には、非アルブミン尿かつ eGFR 低下型では腎硬化症のような尿細管間質病変や血管病変を病態の首座とした病理像を呈するが 4、アルブミン尿を伴った eGFR 非低下型はメサンギウム細胞外マトリックスの蓄積や糸球体基底膜の肥厚、足細胞損傷といった糖尿病性腎症のような病理像を呈する 5。そのため、アルブミン尿の上昇と eGFR の低下の病態が異なっている可能性がある。今回の結果は、平均家庭収縮期血圧の上昇は UACR の上昇と関連し、日間家庭収縮期血圧変動の上昇は eGFR の低下と関連したが、横断研究のため解釈に限界があるため、今後、前向き研究で確かめていく必要がある。」

8. 研究 1 の考察で SHATS の概念が呈示されているが、本研究においてメカニズムを実証するためにたとえば動脈の硬さ指標 (PWV など) によって仮説は一部でも実証的に説明されているか。

⇒

今回の研究では SHATS 仮説を証明する検討しておらず、解釈にも限界があるため、下記を追記した。(Page33, Line 16)

「一方で、今回の研究ではこの仮説を証明する検討ができていないため、この解釈にも限界がある。動脈硬化の指標、例えば脈波伝播速度 (Pulse wave velocity: PWV)を用いて層別化を行い、日間家庭血圧変動と eGFR の関連性が PWV の高い群で、PWV の低い群と比べて増大するかといった検討が必要である。」

9. 研究1に関して、動脈が硬くなるほど血圧変動が臓器障害を惹起しやすくなる可能性について言及しているが、高齢になるほど動脈硬化が進行するはずなので、高齢者ほどそのような傾向が見られやすいのかどうかについても言及した方が良いのではないか。

⇒

高齢者に上記関連性がみられやすい可能性はある。本集団の年齢の中央値が65歳であることから、65歳未満と65歳以上群に分け解析を追加したが、糖尿病群においては65歳未満のみに日間家庭血圧変動の上昇と eGFR の低下との関連がみられ、65歳以上ではこの関連性は認めなかった。eGFRは45歳以降に低下がより大きくなることが報告されているが、高齢者ほど血圧変動が臓器障害を惹起しやすいという仮説を証明するには、65歳よりも若い年齢での層別を行う必要があると考えられる。本集団における糖尿病群では、45歳未満は26名（全体の2.5%）であり、45歳を閾値にした層別化解析を行うには統計学的パワーが不足すると考える。解析結果を追加し、上記の点を本文に記述した。([研究1、表5,6],Page34,Line3)

「加齢による動脈硬化が進行するため、65歳以上で65歳未満の集団に比べ、より日間家庭血圧変動の上昇と eGFR の低下との関連が認める可能性があったが、今回の検討ではその関連は認めなかった。eGFRは45歳以降に低下がより大きくなることが報告されている6。従って、本関連を年齢の層別による検討を行う場合は、より低い年齢を閾値にする必要があるかもしれない。我々の研究では、平均年齢が65歳であり多くの対象者が高齢者であったため、年齢の層別による日間家庭血圧変動の影響が十分に評価できなかった可能性がある。」

10. P7, L8-9「慢性腎臓病患者において、平均診察室血圧ではなく、診察間血圧変動がeGFR・・・」、P34, L8-9「他の先行研究においても、血圧レベルとeGFR低下との・・・」の2つの記載については、KD診療ガイドラインなどによく引用されているメタ解析の論文 (Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661) と一見矛盾する印象が持たれてしまうので、この論文に触れつつ、どうして矛盾するような印象になってしまうのかを記載した方が良いのではないか。

⇒

観察期間の観点からの血圧の腎機能に与える影響の考察は重要と考える。下記のように追記・変更した。(Page7, Line8)、(Page35, Line17)

「多くの前向き臨床試験に基づき、糖尿病と高血圧を有する患者の腎機能を維持するための目標値として130/80 mmHgが推奨され、蛋白尿と腎不全がある患者は125/75 mmHgが推奨された7。一方、興味深いことに、横断研究では、慢性腎臓病患者において、平均診察室血圧値ではなく、診察間血圧変動が eGFR の低下と関連しているとする報告がある8。これらの結果の違いは横断研究と観察研究の差の違いの可能性もあるかもしれないが、糖尿病患者において、平均血圧値よりも血圧変動が eGFR の低下と関わっている可能性がある。」

「一方、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、平均家庭血圧レベルと eGFR の間に関連を認めなかった。2000年のBakrisらの報告によれば、糖尿病と高血圧を有する患者の腎機能を維持するための目標値として130/80 mmHgが推奨され、蛋白尿と腎不

全がある患者は125/75 mmHgとより低い血圧目標が推奨されていた⁷。この報告によれば、eGFRの低下速度は目標血圧の増加と比例していた⁷。一方、近年の研究においては、血圧レベルとeGFR低下との関連は認められないという報告もみられる。例えば慢性腎臓病患者150人を対象とした横断研究では、診察室血圧の増加とeGFRの低下は関連を認めなかった⁸。16報の研究を解析したメタ解析では、10 mmHg毎の診察室収縮期血圧の低下は腎転帰（死亡、末期腎不全、移植）を改善しなかった⁹。腎不全は様々な病理学的な病態が関与しており、血圧高値と血圧低値の両方が病態の進行に関与されていると推測されている⁹。過去の報告では、収縮期血圧とeGFRの低下の進行にはJ-カーブ現象がみられ、140 mmHg以上の収縮期血圧高値と110 mmHg未満の収縮期血圧低値両方がeGFRの低下と関連していた¹⁰。本研究においては、110 mmHg未満の家庭収縮期血圧を有する糖尿病患者は22人、診察室家庭収縮期血圧が110 mmHg未満の糖尿病患者は15人と少なく、J-カーブ現象を評価できるほどの対象集団はいなかった。過度の血圧低下は、短期間でも腎機能に影響を及ぼしやすい。一方で、高血圧の影響は、長期間になってから腎機能に影響を及ぼしてくる。血圧レベル及び血圧変動の腎機能への影響は、観察期間にも注目して検討していく必要がある。」

最終試験の結果の要旨

今回申請された研究は、大きく分けて2つの研究から成り立っており、それぞれの内容は以下の通りである。

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。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。

結果についての詳細は、「論文審査の結果」に記載したが、この論文の新規性は以下の通りである。心血管リスク因子を有する患者かつ糖尿病患者において日間家庭血圧変動の増加と腎機能障害との関連が認められた一方、非糖尿病患者では認められなかった。また、両群において平均家庭血圧の上昇とアルブミン尿が関連していた。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ある。本研究は糖尿病患者における日間家庭血圧変動・家庭血圧とアルブミン尿・腎機能障害への影響を非糖尿病患者と比較したはじめての研究である一方、 $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ の参加者は20%程度、アルブミン尿を有する患者も非糖尿病で21.8%、糖尿病患者で36.5%と少なかった。

最終試験では、「論文審査の結果」の方に記載したように、論文本文の修正・加筆が必要と思われる事項が審査員から指摘され、鈴木氏から回答があった。最終試験後にさらに吟味した修正内容が提示され、適切な修正と認めた。最終試験の際に指摘された、それ以外の内容は以下の通りである。

1. 糖尿病症例では血圧変動が大きい。外来で家庭血圧手帳をみていて月に数回、収縮期血圧が100mmHg 前後まで低下している症例をみかけることもある。この研究を施行している際に気づいた、Jカーブを示唆する所見はあるか。

⇒

Jカーブ現象については、本研究において血圧値とアルブミン尿及び腎機能障害との関係に明らかなJカーブ現象は認めなかった（研究1表2）。一方で、過去の前向き試験ではJカーブ現象がみられている。この相違としては、今回の結果は横断研究であったため、Jカーブ現象が認められなかった可能性がある。

本研究においては早朝家庭収縮期血圧が低い、いわゆる-1SDの集団（[研究1]表2参照：早朝家庭収縮期血圧 $< 122.1 \text{ mmHg}$ の集団）118人を対象として再解析を行ったが、日間家庭収縮期血圧変動のSDとeGFRに相関を認めなかった。（ $r=-0.001$, $p=0.986$ ）この患者群においては早朝家庭収縮期血圧の平均値が $115.3 \pm 5.94 \text{ mmHg}$ だったが、早朝家庭収縮期血圧の標準偏差の平均値が $7.01 \pm 2.35 \text{ mmHg}$ と低く、家庭血圧レベルにおいていわゆる過降圧である100 mmHg以下まで低下するような患者が少なかったこと（具体的には2名のみ）が、日間家庭収縮期血圧変動のSDとeGFRに相関がみられなかった理由の一つかもしれない。過度の降圧は臓器還流量低下によりeGFRが低下すると考えており、個々の症例によっては、過度の降圧は避けるために降圧薬の減量が望ましいと考える。

2. 調整の結果、糖尿病群でも心不全イベントリスクには差がないとの結果となったがたとえば心不全ハードイベントのほかにBNPなどサロゲートマーカーによる解析はあるか？

⇒

重要な点ではあるが、BNPの変化としての解析はデータがなく、行うことができなかった。

3. 倫理委員会の承認番号は記載するべきである。

⇒

追加記載をした。

以上のように最終試験の回答に関しても、適切と考えられた。また目的・方法・結果・考察について必要十分に吟味された内容であると判断した。今回の論文の内容の周辺知識も十分であると認め、発表の態度も素晴らしく、審査員は満場一致で合格と認定した。