

氏 名	鍵谷 英明
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 699 号
学位授与年月日	平成 27 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	閉経前後の中年期女性における血圧特性に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 長 田 太 助 (委 員) 教 授 今 野 良 准教授 大 口 昭 英

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

血圧が加齢に伴い上昇することはよく知られているが、高血圧者の増加の推移は男女で傾向が異なり、男性では 30 歳代から増加し始める一方で、女性では 40 歳代から増加が顕著となり、いずれも 70 歳代で約 60%に到達することが報告されている。

女性で高血圧者が急増する要因のひとつに、閉経状況の変化が挙げられる。エストロゲンの変化は血管の内皮細胞との関係が報告されているが、本邦において閉経に関連する事象と血圧の関係は報告されていない。また、国内外で血圧変動性が心血管イベントの発生リスクであることが報告されているものの、女性に特化した報告もみられない。

そこで、本研究では閉経前後の女性特有の血圧上昇要因を検討するとともに、心血管イベントの前段階である臓器障害の状況により深く関係する血圧指標を明らかにし、女性における血圧特性について検討した。

### 2 研究方法

本研究は、研究 1 として閉経関連状況と血圧の関係を横断的に検証し、その結果をふまえて研究 2 では変動性を含む各種血圧指標と臓器障害との関係について検証した。

研究 1 の対象は高血圧含む循環器疾患、乳がん、子宮頸がんまたは子宮体がん、外科的閉経及びホルモン補充療法等の既往の無い 40 歳から 59 歳までの女性とし、2009 年にマーケティングリサーチ企業を通じて全国で参加募集した。全ての被験者から本研究への参加前に研究協力の同意を取得し、被験者背景情報と回答日より 1 年以内に受診した健康診断情報を Web で収集した。統計解析は、3 群以上で血圧値を比較する場合は分散分析、リスク因子別の血圧値との関係は単回帰および重回帰分析を用いた。

研究 2 は、研究 1 の参加者のうち同意を得た 151 名を対象に実施した。2009 年 9 月に尿中微量アルブミンを測定し、続けて 12 週間、起床時と就寝前に各 2 回ずつ家庭血圧を測定した。収集した血圧値は 2 週間毎に各種血圧指標－平均、最大、最小、最大と最小の差、次の測定値との差の絶対値の平均値、標準偏差及び変動係数－を算出した。統計解析では、尿中微量アルブミンの正規性が棄却されたため、最初の 2 週間における各種血圧指標との単相関は Spearman's Correlation を用い、重回帰分析では Boxcox 変換した尿中微量アルブミンを従属変数とし、生活習慣等を調整した上で、独立変数として有意な各種血圧指標をステップワイズで選択した。正常高値の微量アルブミン尿 ( $\geq 10$  mg/g Cr) を識別する

血圧指標はロジスティック回帰、2 週間毎に算出した各種血圧指標の再現性は級内相関係数を用いた。

両研究に共通して有意水準は 5%とし、統計解析ソフトは SPSS 20.0 for Windows (SPSS 社製)を用いた。

### 3 研究成果

研究 1 では 1058 名から有効回答を得た。ホットフラッシュを感じている者の割合は 20.2%で、その割合は年齢とともに有意に増大した ( $p<0.01$ )。重回帰分析で被験者因子を調整した所、ホットフラッシュを過去に経験したか現在経験している者の収縮期血圧は、全く経験した事の無い者に比べて各 3.7mmHg、6.0mmHg 有意に高く (各  $p<0.01$ 、 $p<0.05$ )、拡張期血圧も同様にホットフラッシュを現在経験している者で 3.9mmHg 有意に高 ( $p<0.01$ )く、年齢階級別では 40 歳以上 54 歳未満で同様の傾向がみられた。さらに現在の喫煙状況で層別化すると、40-44 歳群の喫煙群においてのみ、ホットフラッシュを現在経験している者は経験がない比べて、収縮期血圧で 18.6mmHg、脈圧は 19.0mmHg 高く、いずれも有意差がみられた (各  $p<0.05$ )。

研究 2 では、同意の得られた 151 名全員が尿中微量アルブミン及び家庭血圧の測定を完了した。尿中微量アルブミンの単相関で最も有意確率が小さかった血圧指標は、収縮期血圧では起床時は ARV、就寝時は最大値、拡張期血圧では起床時・就寝時ともに最大値であった。尿中微量アルブミンを従属変数に、ステップワイズにて各種血圧指標を独立変数に投入した重回帰分析では、被験者因子を調整後においても、収縮期血圧では起床時は最大値、最小値及び ARV が、就寝時は平均値及び最大値で有意な関連性が認められ、特に最大値については最も有意確率が小さかった。起床時の収縮期血圧においては、最大値が平均値よりも正常高値の微量アルブミン尿を識別できる傾向がみられた。各種血圧指標の再現性についてみると、平均値、最大値及び最小値が、他の指標に比べて高い再現性を示した。

### 4 考察

本研究では、研究 1 から閉経前後の中年期女性において、ホットフラッシュの状態により収縮期血圧及び脈圧に違いがみられること明らかになった。また、研究 2 から微量アルブミン尿と関連の深い家庭血圧指標は一定期間の最大値であり、かつ再現性も高いことが明らかになった。本研究は閉経前後における中年期女性の血圧特性を検討した初めての研究である。

ホットフラッシュの経験は全体の約 2 割にみられ、1980 年代の日本の状況より若干上回っていたものの、欧米で報告されている割合の半数以下であった。ホットフラッシュを経験者で血圧が有意に高かった点は、先行研究の結果と一致した。本関連が認められなかった先行研究もあるが、研究対象者に閉経女性が含まれていなかった点や、閉経状態が統計解析上調整されていなかった点が要因と考えられる。また、特に 40-44 歳では喫煙者でホットフラッシュを現在経験していると現在経験していない場合に比べて有意に高い収縮期血圧および脈圧を示した。これは、一般に血管内皮機能障害をもたらすことが知られている喫煙に加え、ホットフラッシュがある者で FMD で測定した内皮機能障害や大動脈の石灰化が報告されていることから、この年代ではこれらの要因の影響をより強く受けた可能性が考えられた。

次いで、臓器障害と関連のある血圧指標について検討した所、一定期間における血圧の最大値は、尿中微量アルブミンとの相関係数、正常高値以上の微量アルブミン尿の検出能、及び 3 週目以降の血圧値との再現性のいずれも高い傾向がみられた。国内外で実施された先行研究においても、一定期間における最大値や標準偏差と心血管イベントとの関連性が報告されているが、降圧剤の服薬状況が統一されていない点や、対象集団が脳血管疾患に既往がある等、血圧値に影響を及ぼす要因が多岐に含まれているため、結果は慎重に解釈する必要があると考える。血圧の変動性を高める要因としては、一般に年

齡、アルコール摂取、肥満等に加え、交感神経活動、動脈硬化及び内皮細胞の障害等が知られているが、エストロゲンが血管拡張因子である一酸化窒素(NO)を産生する内皮型 NO 合成酵素(eNOS)を活性化することや、エストロゲン濃度の変化による交感神経の変動や圧受容器反射の低下が報告されていることから、エストロゲンの濃度が変化しやすい閉経前後の女性特有の血圧変動要因が加わっていると考えられる。再現性の点から検討した所、平均、最大値及び最小値は、標準偏差や ARV 等に比べて再現性が高いことが報告されており、本研究でも同様の傾向が認められた。これらは、血圧は平均のみならず、最大値及び最小値が、日常臨床においても有用であることを意味していると考ええる。

## 5 結論

本研究は、閉経前後の中年期女性において、40 歳代前半における喫煙習慣およびホットフラッシュ経験と脈圧の関係、各種の家庭血圧の指標の中で最大値が臓器障害と関連性が高く、かつ再現性が高いという血圧特性を示した最初の研究である。これらはエストロゲンの低下やそれに伴う交感神経の亢進に起因する可能性があることから、閉経前後の女性の血圧特性に応じた高血圧治療戦略として、①ホットフラッシュがある場合に血管内皮機能の低下による脈圧の増大に留意すること、②日常診療では、血圧値は平均に加えて変動性(特に最大値)を独立した臓器障害リスクとして評価すること、③血圧変動性を高める一因である交感神経の亢進状態を解除するために、近年開発された経皮的カテーテル腎動脈除神経術(腎デナベーション)が有効である可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

最初に論文の体裁について細かい不備が散見されたので、長田、大口、今野の3人の委員から指摘された点についてはその場で訂正された。また用語の定義、統計学的手法についての質問がなされたが、鍵谷氏は真摯に受け答えし、適切に対応した。論文の前半部分で閉経前後の女性の解析において年齢の因子の解析法に関しては解析を新たにし直す必要があったため、後日その点を訂正した論文を稟議した。委員3人ともその訂正については高い評価を与え、訂正前よりも格段に説得力のある論文になったと評価した。本論文は断面調査を主とした疫学研究だが、今後鍵谷氏が前向きな介入研究などを行う際の礎になる研究であると評価し、これまでの業績等も加味して学位を授与するにふさわしいと委員全員が同意した。

## 試問の結果の要旨

論文は全般的によくまとまっているが、下記に列举する点において長田、大口、今野の3人の委員から質問、コメントが寄せられた。まず、用語の定義が明確でない部分も散見され「月経状況」「ホルモン置換術」は学術用語として正しいのかとの問いに、鍵谷氏は用語の正確な記述と詳しい説明を追記すると返答した。また一部の図で年齢の因子の扱いが不適切とのコメントに対しては後日改めて解析した図を挿入することにした。さらにエストロゲンによる内皮型 NO 合成酵素活性化など機序的面の考察の拡充が望まれる点については追加することになった。統計的解析の

面でもカットオフ値の決め方などについて不明確な部分が散見されたので、それについては追記が求められた。後日鍵谷氏から提出された論文において、試問で提起され持ち越しになった疑問点は全て解消されていることを全委員が確認した。真摯な態度で疑問点に明確に応えており、最終的に鍵谷氏が学位授与のために十分な知識を持っていること、その知識の運用能力は卓越したものがあることが証明されたと考え、委員全員が合格と確認した。