

氏 名	とりうみ しんいち 鳥海 進一
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 868 号
学位授与年月日	令和 6 年 8 月 29 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	夜間血圧と血糖コントロールが左室肥大に与える影響
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 藤 田 英 雄 (委 員) 教 授 木 村 直 行 准教授 桑 原 政 成 (学外委員) 教 授 甲 斐 久 史

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

心不全パンドミックが進行中の現状にあり、心不全の発症予防は喫緊の課題である。左室肥大は、その原因によらず心不全発症の重要な因子であり、かつ心血管疾患イベントのサロゲートマーカーである。24 時間自由行動下血圧モニタリング (ABPM) によって評価される夜間血圧や、夜間血圧低下の変動パターンは、左室肥大などの標的臓器障害や心血管疾患のリスクと関連し、診察室血圧や昼間血圧と比較して優れた予後予測能を提供することが報告されている。他方、糖尿病もまた重要な心血管危険因子であり、糖尿病が左室肥大と関連することや、高血圧と糖尿病が合併すると、どちらか一方の疾患のみの場合よりも左室肥大が進行しやすいことが報告されている。糖尿病は自律神経機能障害を合併することが多く、夜間血圧上昇の原因の一つとされ、糖尿病は非糖尿病と比較して、夜間血圧上昇のリスクが高いことが示唆されている。そこで、夜間高血圧と糖尿病の併存は、それらが無い場合に比べて左室肥大のリスクをもたらし可能性があり、この関連は昼間高血圧では弱い可能性があるという仮説を立てた。さらに糖尿病のコントロール状態によっても、夜間血圧と左室肥大との関連に差異が出る可能性もあるが、そのような検討をした報告は、我々が知る限りはない。今回の横断研究では、少なくとも一つの心血管疾患リスクを有する患者を対象として、ABPM で評価した夜間/昼間血圧、ならびに糖尿病のコントロールと、心臓超音波検査で評価した左室肥大との関連を検討した。

### 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、一つ以上の心血管疾患リスクを有する患者を対象とした。本研究においては 4,310 人の参加者のうち、ABPM と心臓超音波検査が可能な施設において、同検査を行うことに同意が得られ、かつ検査が適切に実施された 1,277 人を解析対象とした。糖尿病患者を HbA1c 値によって、コントロール良好の糖尿病 (HbA1c<7.0%) と、コントロール不良の糖尿病 (HbA1c≥7.0%) とにそれぞれ定義した。ABPM を用いて昼間の収縮期血圧の平均値が 135mmHg 以上を昼間高血圧、夜間の収縮期血圧の平均値が 120mmHg 以上を夜間高血圧としてそれぞれ定義した。左室肥大の定義は、左室心筋重量/体表面積>115g/m<sup>2</sup> (男

性)、 $>95\text{g/m}^2$  (女性) とした。左室肥大と夜間血圧との関連は、全集団、および糖尿病有り/無し、さらに糖尿病のコントロール良好/不良の各集団において、年齢、体格指数、降圧薬服用の有無、ならびに診察室収縮期血圧を共変量として用いた二項ロジスティック回帰分析により評価した。同様に、二項ロジスティック回帰分析を行い、夜間/昼間高血圧の有無と糖尿病のコントロールで層別化したそれぞれの群における、対象群 (非夜間/昼間高血圧+非糖尿病) に対する左室肥大のリスクについても評価した。

### 3 研究成果

1,277 人の被験者を、非糖尿病 ( $n=960$ )、コントロール良好 ( $n=201$ ) /不良 ( $n=146$ ) の糖尿病の 3 群に分けた。3 群における左室肥大の有病率は、非糖尿病が 32.9%、コントロール良好の糖尿病が 32.3%、コントロール不良の糖尿病が 40.4%で、それぞれの群間において左室肥大の有病率に有意差は認めなかった。全体および糖尿病と非糖尿病に分けた集団における、夜間/昼間高血圧と左室肥大との関連についての二項ロジスティック回帰分析の結果、全体においては、夜間高血圧は左室肥大のリスクと有意に関連していた (オッズ比=1.45、95%信頼区間=1.13-1.86、 $p=0.004$ )。そしてこの関連は、昼間高血圧では認められなかった。糖尿病有りの集団では、夜間高血圧は左室肥大のリスクと有意に関連していた (オッズ比=2.32、95%信頼区間=1.42-3.76、 $p=0.001$ ) が、この関連は糖尿病無しの集団では認められなかった。また、夜間血圧による左室肥大のリスクには、糖尿病の有無との交互作用を有する傾向を認めた ( $p=0.059$ )。次に、夜間/昼間高血圧の有無と糖尿病のコントロールで層別化し、対象群 (非夜間/昼間高血圧+非糖尿病) に対する左室肥大のリスクを調べたところ、夜間高血圧+コントロール不良の糖尿病群は、対象群に対して左室肥大のリスクと有意に関連していた (オッズ比=2.10、95%信頼区間=1.29-3.44)。他方、昼間血圧と糖尿病のコントロールおよび左室肥大との関連については、どの群間においても有意な差を認めなかった。コントロール良好/不良の糖尿病集団における夜間/昼間高血圧と左室肥大との関連についての二項ロジスティック回帰分析の結果、コントロール不良の糖尿病では、夜間高血圧は左室肥大のリスクと有意に関連していた (オッズ比=3.12、95%信頼区間=1.47-6.62、 $p=0.003$ )。他方、コントロール良好の糖尿病では、この関連は認められなかった (オッズ比=1.84、95%信頼区間=0.94-3.63、 $p=0.076$ )。

### 4 考察

少なくとも一つの心血管疾患リスクを有する外来患者を対象とした今回の横断研究では、糖尿病群と非糖尿病群との間で、左室肥大の有病率に有意差は示されなかった。しかし夜間高血圧の有無と糖尿病のコントロール状態で層別化すると、夜間高血圧+コントロール不良の糖尿病群は、非夜間高血圧+非糖尿病の対象群に比して左室肥大のリスクが有意に高いことが示された。したがって、糖尿病患者における左室肥大の重要な決定因子は、夜間高血圧とコントロール不良の糖尿病であると考えられる。

今回の研究結果は、夜間血圧と糖尿病がともにコントロール不良である場合、左室肥大を相加的に促進する可能性があることを示唆している。翻って言えば、糖尿病患者における心血管疾患の治療標的としての夜間高血圧の臨床的重要性を裏付けるものであり、特にコントロール不良の糖尿病患者においては、夜間血圧のコントロールが左室肥大の抑制に重要である可能性を示して

いる。

今回の研究では、コントロール不良の糖尿病においてのみ、夜間高血圧と左室肥大が有意に関連していた。そのメカニズムについては、糖尿病がもたらすインスリン抵抗性は、自律神経機能障害による夜間の交感神経過活動や、近位尿細管における血糖およびナトリウムの再吸収に関与する SGLT-2 の発現促進と関わっており、夜間血圧の上昇と関連しているのかもしれない。そして、コントロール不良の糖尿病では、そのインスリン抵抗性の悪化をはじめ、夜間高血圧と糖尿病で共通する自律神経機能異常や炎症、酸化ストレスなどの病態生理の悪循環により、更なる夜間血圧の上昇が惹起され、両者の相加効果によって左室肥大のリスクが高まっている可能性がある。

## 5 結論

本研究は、コントロール良好/不良の糖尿病における、夜間/昼間血圧と左室肥大との関連について検討した初めての報告である。夜間血圧と糖尿病がともにコントロール不良である場合、それらがいない場合に比べて左室肥大のリスクと有意に関連していた。また糖尿病患者の中でも、特にコントロール不良である場合に、夜間高血圧と左室肥大との有意な関連が確認された。本研究は横断研究であり、糖尿病コントロール及び夜間血圧コントロールが左室肥大の退縮に関連するか不明である。今回得られた関連をより強固にするためには、時間経過にともなう変化を検証する観察研究によりエビデンスを蓄積する必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

心不全の危険因子として高血圧・糖尿病、更に左室肥大が知られているが、前二者の左室肥大への影響については十分に知られていない。本研究は少なくとも一つの心血管疾患の危険因子を有する患者を対象として、ABPM で評価した夜間/昼間血圧、ならびに糖尿病のコントロールと、心臓超音波検査で評価した左室肥大との関連を検討した横断的研究である。対象である J-HOP 研究では、自治医科大学を主幹とし 2005 年 1 月から 2012 年 5 月の間に日本全国 71 施設において、心血管疾患の危険因子を一つ以上有する 4,310 人の日本人患者が登録され、2015 年 3 月まで追跡された。本研究においては ABPM と心臓超音波検査が可能な施設において適切に実施された 1,277 人を解析対象としている。解析対象となった 1,277 人を、非糖尿病 (n=930, 72.8%)、コントロール良好の糖尿病 (n=201, 15.7%)、コントロール不良の糖尿病 (n=146, 11.4%) の 3 群に分け、全体においては、夜間高血圧は左室肥大のリスクと有意に関連していた (オッズ比=1.45、95%信頼区間=1.13-1.86、p=0.004)。そしてこの関連は、昼間高血圧では認められなかった。糖尿病有りの集団では、夜間高血圧は左室肥大のリスクと有意に関連していた (オッズ比=2.32、95%信頼区間=1.42-3.76、p=0.001) が、この関連は糖尿病無しの集団では認められなかった。夜間血圧による左室肥大のリスクには、糖尿病の有無との交互作用を有する傾向を認めた (p=0.059)。年齢、BMI、降圧薬服用、および診察室収縮期血圧で調整後、夜間高血圧+コントロール不良の糖尿病群は、対象群に対して、相対的左室肥厚のリスクと有意に関連していた (オッズ比=1.91、

95%信頼区間=1.17-3.11)。また、昼間高血圧群＋コントロール不良の糖尿病群においても、対象群に対して、相対的左室肥厚のリスクとの有意な関連が認められた（オッズ比=1.70、95%信頼区間=1.02-2.84）。コントロール不良の糖尿病では、年齢、BMI、降圧薬服用、診察室収縮期血圧で調整後、夜間高血圧は左室肥大のリスクと有意に関連していた（オッズ比=3.12、95%信頼区間=1.47-6.62、 $p=0.003$ ）。他方、コントロール良好の糖尿病では、この関連は認められなかった（オッズ比=1.84、95%信頼区間=0.94-3.63、 $p=0.076$ ）。

夜間高血圧の有無と糖尿病のコントロール状態で層別化すると、夜間高血圧＋コントロール不良の糖尿病群は、非夜間高血圧＋非糖尿病の対象群に比して左室肥大のリスクが有意に高いことが示された。したがって、糖尿病患者における左室肥大の重要な決定因子は、夜間高血圧とコントロール不良の糖尿病であると考えられる糖尿病患者における心血管疾患の治療標的としての夜間高血圧の臨床的重要性を裏付けるものであり、特にコントロール不良の糖尿病患者においては、夜間血圧のコントロールが左室肥大の抑制に重要である可能性を示している。

コントロール不良の糖尿病では、インスリン抵抗性の悪化や共通の病態生理の悪循環により、更なる夜間血圧の上昇が惹起され、両者の相加効果によって左室肥大のリスクが高まっている可能性がある。

以上の結果は、研究デザイン上の限界点を踏まえた上で新たな仮説創出エビデンスを独自に創出した点で新規性が高く、審査委員による質疑にも全て答える形で改訂がなされ最終版は博士論文の水準を十分満たしていると評価した。

## 試問の結果の要旨

臨床的に重要な仮説を、比較的大規模なコホート研究の患者群で検証した研究であり、夜間高血圧が特にコントロール不良糖尿病患者において左室肥大の有意な危険因子であることを示した新規性と独創性は高く評価される論文である。

しかしながら、試問では以下の点について審査委員より質疑があった。

- ① コントロール良好と不良の糖尿病のカットオフを 7.0%に設定したことの根拠はどうか。
- ② ABPM と心エコーを実施していない参加者が多すぎるのではないかと（4310 名中、3033 名が脱落）。除外された 3033 名と解析対象となった 1277 名の患者背景がほぼ同じであることの根拠はどうか。
- ③ 昼間高血圧と夜間高血圧を重複してもつ参加者がそれぞれの集団にどれほどいたのかを明確にすべき。
- ④ 動物モデルの考察において、糖尿病＋高血圧モデルではなく、糖尿病＋夜間高血圧モデルの動物実験はないか。
- ⑤ SAS については検討しているか。
- ⑥ 左室肥大の退縮効果が示唆されている抗糖尿病薬（メトホルミン）や抗尿酸薬（アロプリノール）につい

て、追加解析が可能であれば検討すべき。

- ⑦ 糖尿病の罹病期間も関与していたがために、非糖尿病集団と糖尿病集団で、左室肥大の有病率に差がない結果であるとするならば、その各集団における平均罹病期間の解析や記述が求められる。
- ⑧ 文末の「今回の研究結果は、夜間血圧をターゲットにすることで左室肥大の効果的な退縮をもたらし、糖尿病患者の心血管疾患予後が改善することを調査する介入試験につながる、さらなる根拠を提示するものである。」との結語はやや言い過ぎであり、そのためにはまだまだ同様の研究結果が必要と考えられるため、もう少し結果を結果として端的に記載するか、「～次の観察研究につながる」などの表現に変えてみてはどうか。

以上の質問に対しそれぞれ適切な回答を行い、それらを反映した改訂を二度行った。

その結果、論文は水準に達し、審査委員会では全員一致で合格と認めた。