

氏名	柴崎 誠一 <small>しばさき せいいち</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 708号
学位授与年月日	平成 27年 12月 21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	家庭血圧を用いた臓器障害評価とその治療
論文審査委員	(委員長) 教授 加計 正文 (委員) 准教授 菅原 斉 講師 牛島 健太郎

論文内容の要旨

1 研究目的

研究 1

家庭血圧測定で明らかになる高血圧症のうち早朝高血圧は、心血管疾患、臓器障害と関連していることが報告されている。早朝高血圧は、早朝における交感神経系の過活動と関連することが知られている。しかし、早朝高血圧を特異的に降圧すると予後や臓器障害が改善するかどうかは不明であった。そこで、早朝高血圧に対して α 遮断薬を投与することにより、臓器障害が改善するかどうかについて検討した。

研究 2

家庭血圧測定を用いた研究を行っている過程で、1機会における測定値が変動することを多く経験した。しかし、1機会における測定回数についてはエビデンスがない。そこで、1機会における複数回測定した測定値の血圧変動性に臨床的意義が存在すれば、1機会に測定すべき測定回数が複数回であるべき根拠の一つになるのではないかと考えた。1機会における血圧の変化が臓器障害と関連しているのではないかと、との仮説をたて検討した。

2 研究方法

研究 1

治療中高血圧患者における早朝高血圧管理の臓器障害抑制に関する研究 Japan Morning Surge-1 (JMS-1) 研究のサブ研究を実施した。JMS-1 研究は、治療を行っている高血圧患者において、家庭で測定した早朝起床時の収縮期血圧が 135mmHg 以上の患者をエントリーした。ベースライン時において、エントリーした全患者を無作為に、 α 1 遮断薬のドキサゾシンの就寝前投与群 (DOX 群) と、エントリー時の治療を継続するコントロール群の 2 群に分けた。最終的に、今回の研究の統計解析は 611 名で行った。家庭血圧は自動血圧測定器を使用して上腕で測定した。早朝起床後と就寝前の 1 日 2 時点で測定した。

エントリー時と 6 ヶ月後のフォローアップ時に、早朝空腹時に採血、採尿を行い、homeostasis model assessment of the insulin resistance index (HOMA-IR)、尿中アルブミン・クレアチニン比 (Urinary albumin to creatinine ratio (UACR))、Estimated glomerular filtration rate (eGFR) を算出した。

6ヶ月間における血圧の変化とインスリン抵抗性の変化の関係を2群間で比較した。また、同様に6ヶ月間における血圧の変化とeGFR、UACRの変化の関係を2群間で比較した。

研究2

本研究は、家庭血圧測定値が心血管疾患発症を予測できるかどうかを検討した前向き観察研究であるJapan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP)研究のサブ解析である。心血管疾患危険因子を一つでも保有する患者を対象とした。最終的に4149例で解析を行った。家庭血圧測定は、自動血圧測定器を使用した。この血圧測定器は、1回測定ボタンを押すと15秒間の間隔で連続3回測定を行う。家庭血圧は、起床後1時間以内、就寝直前の1日2回、を2週間にわたり測定した。

本研究において、1機会における家庭血圧測定の差は1回目の測定値から、2回目3回目の測定値の平均値を引いたもの $\{1 \text{ 回目} - (2 \text{ 回目} + 3 \text{ 回目}) / 2\}$ と定義した。血圧差を5分位して、中間の3分位目を基準値として群間で、left ventricular mass index(LVMI)、intima-media thickness(IMT)、UACR、brachial-ankle pulse wave velocity(baPWV)、B-type Natriuretic peptide(BNP)、N-terminal pro-BNP(NT-pro-BNP)、high sensitivity cardiac troponin T(hs-TnT)を比較した。

3 研究成果

研究1

6か月間でのベースラインからの血圧低下は、コントロール群と比較して、DOX群で有意に大きかった。HOMA-IRはDOX群で有意に低下したが、コントロール群では変化しなかった。コントロール群と比較して、DOX群では6ヶ月後におけるHOMA-IRの変化量も有意に大きかった。

eGFRの6ヶ月間における低下の程度は、コントロール群と比べてDOX群で有意に大きかった(P=0.001)。UACRはDOX群でのみ有意に低下した(P=0.001)。eGFRの変化とUACRの変化はともにドキサゾシンの使用と有意な関連を認め、これらの関連は早朝高血圧の変化を含めたその他の因子とは独立していた。

6ヶ月間におけるeGFRの変化とUACRの変化はDOX群で有意な関連を認めた(r=0.18, P=0.002)が、コントロール群では有意な関連は認めなかった(r=0.04, P=0.52)。eGFRの6ヶ月間における変化をベースライン時のeGFRによるCKD stage分類別に検討した。コントロール群では、CKD stage 1-4におけるeGFRの変化に関して違いは認められなかった。一方で、DOX群においては、CKD stage 2-4と比較して、stage 1で有意にeGFRが低下していた(P=0.002)。

研究2

基準と定義した中間位(第3分位目)と比較して、第1分位群(1回目よりも2回目3回目の測定値が上昇する群)は、有意に、BNP、NT-proBNP、baPWVが高値で、eGFRが低値であった。LVMI, UAR, hs-TnT, IMTに関しては5分位間での有意な差は認めなかった。

5分位間で有意差のあった因子(年齢、性別、BMI、 α 遮断薬内服、喫煙、糖尿病、家庭血圧の平均値)を、univariate-One-way analysis of variance (UNIANOVA)を用いて補正した。その結果、1機会における血圧差と独立して有意な関連を認めた高血圧性臓器障害は、BNP、NT-proBNP、eGFRであった。Post-hoc testでは、基準となる3分位目と比較して、BNP、NT-proBNPは独立して有意に高値であり、eGFRは独立して有意に低値であった。

4 考察

研究 1

早朝収縮期血圧の改善がインスリン抵抗性を改善させたメカニズムの一つとして、微小血管系の変化が関与していると考えられた。 α 遮断薬によって認められる短期間の eGFR の低下は、UACR の低下を伴っていると同時に、主として eGFR が保たれている stage1 においてであるため、臨床的に重大な配慮が必要な可能性は低く、長期的な予後は改善される可能性が示唆された。

研究 2

1 機会における家庭血圧測定において上昇傾向を認める患者では、高血圧性臓器障害を有している可能性を明らかにした。1 回目の測定値に驚いて容易に交感神経系が過活動する群では、2 回目、3 回目の血圧値が上昇する可能性がある。このような、容易に交感神経系が過活動するような群においては、交感神経系の過活動を介して高血圧性臓器障害が進行する可能性が示唆される。

5 結論

研究 1

早朝高血圧をドキサゾシンで治療することにより、インスリン抵抗性を改善させるという付加的な効果を認めることが明らかとなった。また、一時的に軽度の eGFR 低下を伴うものも、UACR も低下するため、長期的には腎保護作用を発揮するものと考えられる。

研究 2

1 機会に測定した家庭血圧が上昇傾向にある集団では、臓器障害が進行していることが明らかとなった。1 機会に複数回測定することによって、これまでに知られてこなかった意義が存在する可能性が示唆された。つまり、家庭血圧には 1 機会に複数回測定する意義が存在することが示唆される。

論文審査の結果の要旨

諮問の結果に同じく、多くの質問が出され、論文内容についても細かな修正点が指摘された。その結果修正も適切になされ、審査委員による審査の結果学位論文として適切であると判定された。

試問の結果の要旨

申請者から約 30 分のプレゼンテーションがあった。

内容はわかりやすく、プレゼンの方法についても問題なかった。

論文内容について以下の質問が審査委員からあった。

- Q1. (研究 1 の表 3) 早朝収縮期血圧の変化と α 遮断薬の有無は、それぞれインスリン抵抗性の変化と独立した要因であり、両者に交互作用は認めていない。また、降圧薬服用中の高血圧患者において、降圧薬の投与タイミングを就寝前にすることで夜間血圧や早朝血圧が改善

することが報告されている。早朝高血圧を是正することによるインスリン抵抗性改善作用は、 α 遮断薬特異的ではないと考えてよいか。

- A1. 降圧薬投与タイミングを考慮した臨床研究では、レニン-アンジオテンシン系作用薬やカルシウム拮抗薬が主であるが、 α 遮断薬の症例も含まれている。しかしながら、降圧薬の種類別による特異性を検証することは困難である。
- Q2. ドキサゾシンの就寝前投与により、eGFRが上昇しUACR（尿中アルブミン・クレアチニン比）が低下するものと予想していたが、これらの結果は予想と反するものであった（eGFRおよびUACRがともに低下した）。その理由はどのように考察しているのか。
- A2. 論文にも記載した通り、降圧に伴い糸球体内圧が低下してeGFRが低下したと考えられる。また、糸球体内圧が低下した結果、腎保護効果が得られたため、UACRが低下したものと考えられる。
- Q3. （研究2）1分位群の患者では、1回目の測定値に驚愕して交感神経が過活動となり2, 3回目の測定値が高まったと考察している。しかし、1回目の血圧測定値は1分位群が最も低く、矛盾したものではないか。
- A3. 1分位群の血圧測定値自体は高いものではないが、1回目の測定値を高いと患者さん自身が感じてしまう場合があり、このようなケースがこの群に含まれている印象がある。
- Q4. なぜ α 1ブロッカーを使ったのか、ARBやACE-Iでもよかったのでは？
- A4. イントロダクションでも述べたように先行論文では、ドキサゾシンで早朝高血圧の是正と合併症予防効果もあることがわかっていたので使用した。
- Q5. 慢性腎不全の重症度分類1期でGFRの低下が見られているが、hyperfiltrationを有する人ではどうか。
- A5. nが少なくなり有意な変化は見られなかった。
- Q6. 5分位で分けた血圧変化で1位の人でドキサゾシンが多かったのはなぜか
- A6. わからない
- Q7. 同じくBMIも低いがこのことはどのような意味があるか。
- A7. それもわからない。
- Q8. 表2の結果では、コントロール群とドキサゾシン群での降圧の程度に有意な差がある。コントロール群の降圧がドキサゾシン群と同じように行われなかったために得られた結果ではないか。ドキサゾシンに特異的な有効性というよりも、降圧度の差による結果ではないか。そうであれば、ドキサゾシンで「特異的に降圧」（申請者調書内）という表現に問題はないか。
- Q9. 2000年代前半のALLHAT試験の結果があるにも関わらず、治療薬として、ドキサゾシンを選択した理由は何か。
- Q10. いくつかのサロゲートマーカーの変化をもって、「臓器障害が改善」（申請者調書、論文要旨内）という一般化を行ってもよいか。
- Q11. 被験者、医療者、判定者、解析者のブラインド化について明記してほしい。
- Q12. COI, Grant supportについて記載したほうがよい。
- Q13. ドキサゾシン群で、first dose phenomenonは観察されなかったか。
- Q14. 心拍数変化の解析を行っていないのは何故か。

Q15. 表2のeGFR, UACRの記載を修正すべきである。

Q16. 5分位にして解析をした理由は？

Q17. いくつかのサロゲートマーカーの変化をもって、「臓器障害が改善」（申請者調書、論文要旨内）という一般化を行ってもよいか。

Q18. 27頁4行目の「上昇」は、「低下」または「降下」ではないか。

Q19. 30頁6行目文末の読点は、句点ではないか。

上記質問（Q9からQ19）に対して、候補者は、それぞれ適切に回答した。

総評

研究1は、コントロール群の血圧降下度が不十分であったことが問題である。従って、得られた結果は、ドキサゾシン群に特異的であったというよりは降圧度依存性であった可能性が残る。しかし、すでにInternal Journal of HypertensionとJournal of HypertensionにPublishされている。

研究2は、臨床医、患者ともに疑問に思う臨床的疑問にアプローチした研究で、得られた結果にも大変興味深い新規性がある。

質疑応答後、申請者の退室後、審査委員同士で本論分の学位論文としての適正、並びに申請者の質疑応答に対しての適切さについて審議された。その結果学位論文として適切であるとの判断から全員一致で合格と結論された。