

氏 名	こもり たかひろ 小森 孝洋
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 753 号
学位授与年月日	平成 30 年 6 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	心不全患者の認知機能ならびに心血管予後に対する夜間血圧の影響
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 藤 田 英 雄 (委 員) 教授 藤 本 茂 教授 石 川 鎮 清

論文内容の要旨

1 研究目的

心不全は夜間に増悪することが多く、それには夜間血圧やその変動性が関与していることが推察される。心不全患者の血圧日内変動は異常であることが多く、夜間血圧が十分低下しないか、上昇するパターンを呈する。夜間血圧は日中よりも低下するパターンが正常であるが、夜間血圧が日中よりも上昇するものは **Riser** 型血圧変動と呼ばれ、異常な生体反応と考えられている。心不全患者の異常な血圧日内変動には、自律神経異常や睡眠時無呼吸などの心不全特有の病態が関与している可能性がある。しかし、心不全患者の夜間血圧異常の病態や臨床的意義は十分明らかになっていない。

心不全の病型として、心収縮力の保たれた心不全（以下 **HFpEF**）が近年注目されているが、その病態はまだ十分に明らかになっておらず、夜間の血圧変動をはじめとする血行動態とその臨床的意義についても明らかでない。**HFpEF** は従来から検討されてきた心収縮力の低下した心不全（以下 **HFrEF**）と比べると患者背景が異なっており、その病態も異なっていることが推察される。

本研究では心不全患者の夜間の血行動態に注目し、心不全患者では夜間血圧の異常により臓器障害が生じ、予後の悪化につながるという仮説を立てた。予後の悪化には、心不全患者に多く合併する認知機能障害も関与している。そのため、本研究では臓器障害として脳に着目し、とりわけ介護面から社会的問題となっている認知機能をその指標とした。本研究では研究 1 として、心不全患者における夜間血圧や血圧日内変動パターンが脳卒中発症に及ぼす影響について検討した。研究 2 としては、心不全患者における夜間血圧や血圧日内変動パターンが認知機能にどのように関わっているかを検討した。さらに研究 3 として、心不全患者、特に **HFpEF** における夜間血圧変動の意義、および予後に及ぼす影響について **HFrEF** と対比させて検討を行った。

2 研究方法

2002 年～2013 年の間に、自治医科大学附属病院およびその関連病院 4 施設に入院した 536 名の心不全患者を対象とした。心不全の定義は、循環器内科専門医が心不全と診断した患者とした。心不全に対しては標準的な治療を行い、心不全症状が軽快した時点で 24 時間血圧測定、採血・尿

検査、心臓超音波、夜間酸素飽和度モニター、認知機能検査(MMSE)を行った。退院後平均 20 ヶ月の予後を追跡し、心血管イベント（虚血性心疾患の発症、心不全入院、脳卒中）と総死亡の発症について検討した。血圧日内変動は夜間血圧低下度によって分類し、**Riser** を夜間血圧低下度<0%、**Non-dipper** を夜間血圧低下度 0-10%、**Dipper** を夜間血圧低下度>10%とした。

3 研究成果

（研究 1）

- ・ 111 名の心不全患者を平均 18±9 ヶ月観察したところ、10 名に脳卒中が発症した。
- ・ カプランマイヤー（KM）法では夜間収縮期血圧 120 mmHg 以上の患者で脳卒中発症が有意に多く、Cox 回帰分析では、夜間収縮期血圧 120 mmHg 以上が脳卒中の予測因子であった（ハザード比 [HR] 7.47、95%信頼区間 [CI] 1.26-44.45、 $p=0.03$ ）。
- ・ KM 法では BNP 600 pg/ml 以上の患者で脳卒中発症が有意に多く、Cox 回帰分析では、BNP 600 pg/ml 以上が脳卒中の予測因子であった（HR 46.62、95%CI 4.41-492.21、 $p<0.01$ ）。

（研究 2）

- ・ 444 名の心不全患者のうち、**Riser** 群が 100 名、**Non-dipper** 群が 220 名、**Dipper** 群が 124 名認められた。**Riser** 群では MMSE スコアが最も低値であり（**Riser** 群 23.4±4.5、**Non-dipper** 群 24.7±5.3、**Dipper** 群 25.5±4.0、 p for trend <0.01）、軽度認知障害（MCI）を含む認知機能低下の割合が有意に高かった（**Riser** 群 73.0%、**Non-dipper** 群 56.4%、**Dipper** 群 53.2%、 p for trend <0.01）。
- ・ 多変量ロジスティック回帰分析では、**Riser** 型血圧変動は MCI を含む認知機能低下と有意に関連していた（オッズ比 2.88、95%CI 1.29-4.42、 $p<0.01$ ）。

（研究 3）

- ・ 516 名の心不全患者のうち、**HFpEF**（左室収縮率 50%以上）は 182 名、**HFrEF**（左室駆出率 50%未満）は 334 名に認められた。**Riser** 型血圧変動は **HFpEF** の 28.9%に、**HFrEF** の 19.9%に認められた。多変量ロジスティック回帰分析では、**Riser** 型血圧変動は **HFpEF** と有意に関連していた（オッズ比 1.73、95%CI 1.02-2.91、 $p=0.041$ ）。
- ・ 患者を平均 20 か月観察し、**HFpEF** と **HFrEF** の心血管疾患発症および死亡と血圧日内変動パターンの関係を検討した。**HFpEF** の 45.7%、**HFrEF** の 41.6%に心血管疾患および死亡が生じた。**HFpEF** では、KM 法で **Riser** 群が有意に予後不良であり、Cox 回帰分析でも **Riser** 型血圧変動が独立した予後予測因子であった（HR 3.01、95%CI 1.54-6.08、 $p<0.01$ ）。一方、**HFrEF** では血圧日内変動と予後不良の関係は認められなかった。

4 考察

本研究では、心不全患者における夜間血圧の上昇は将来の脳卒中発症と関連し、**Riser** 型血圧変動が認知機能低下で表される脳の臓器障害と関連していたことを初めて明らかにした。心不全患者での夜間血圧の上昇および **Riser** 型血圧変動は、夜間就寝中に生じる心臓への体液移動や交感神経活動の亢進、睡眠時無呼吸の合併に起因すると考えられる。また、夜間血圧の上昇は脳血管の動脈硬化を引き起こし、さらに無症候性脳梗塞、症候性脳梗塞を発症させ、心不全患者の認

知機能低下を来たすと考えられる。

さらに本研究では、**Riser** 型血圧変動は **HFpEF** の関連因子であることも初めて明らかにした。**Riser** 型血圧変動では、夜間に心臓への過剰な圧負荷がかかり、左室拡張障害、左室肥大が生じる結果、**HFpEF** が生じやすい状態となることが考えられる。一方、心不全を発症した結果として起こる体液貯留と自律神経障害により、**Riser** 型血圧変動が生じる可能性もある。

また本研究では、**Riser** 型血圧変動は **HFpEF** の予後を悪化させることを初めて明らかにした。**HFpEF** に生じたイベントの内訳としては心不全再発と総死亡が半数以上を占めていた。**HFpEF** の心不全増悪は、夜間の心臓への体液移動に左室拡張障害を有する心臓が代償できず、肺うっ血を生じるために惹起されと考えられる。また、**HFpEF** では高血圧によって動脈硬化が生じており、**Riser** 型血圧変動がそれを悪化させることにより、心血管疾患が発症することも考えられる。一方 **HFrEF** は血圧レベルも低く、動脈硬化の進行も少ないことから血圧変動異常が心臓や動脈硬化へ与える影響は少なく、その結果、血圧変動異常が直接的に心血管予後を悪化させないと考えられる。

本研究の結果からは、夜間血圧高値や **Riser** 型血圧変動が心不全患者の予後を悪化させることは明らかであり、心不全患者の夜間血圧コントロールの必要性が考えられる。効果の検証のためには、夜間血圧に対し、薬剤投与や減塩による体液貯留の是正、睡眠時無呼吸症候群に対する陽圧換気などで介入する試験が必要であると思われた。心不全の中でも **HFpEF** は予後改善に有効な薬剤が明らかになっていないが、24 時間血圧測定もしくは夜間家庭血圧による夜間血圧の評価および夜間血圧への治療介入が、**HFpEF** の予後を改善させる手段になることが期待される。

5 結論

心不全患者において夜間血圧は軽度認知障害および脳卒中発症と関連し、特に **HFpEF** において心血管予後の予測因子であった。心不全患者の夜間血圧への治療により、認知機能低下の抑制、さらには心不全再入院を防止できる可能性が示唆され、ひいては心不全患者への健康寿命延伸が期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容

本論文は心不全患者の夜間血行動態に注目し、夜間血圧異常が心不全患者の臓器障害を惹起し、その長期予後に影響を及ぼすという仮説に対し、認知機能・脳卒中発症・心不全の予後を調査することによりこれを検証した研究である。2007 年 7 月～2014 年 5 月に自治医科大学附属病院および関連 4 施設に心不全の診断で入院し、研究に同意が得られた連続 536 名を対象とし、夜間血圧と脳卒中発症についての観察研究、夜間血圧と認知機能低下の関係についての横断解析、夜間血圧と拡張期心不全 (**HFpEF**) の関係についての横断解析、夜間血圧が **HFpEF** と駆出率低下心不全 (**HFrEF**) の予後に及ぼす影響についての観察研究を行った。

その結果、

- 1) 心不全患者において夜間血圧高値・BNP 高値は脳卒中発症の有意な予測因子であり（研究 1）、
- 2) Riser 型血圧変動は認知機能低下と関連していた（研究 2）。
- 3) Riser 型血圧変動は HFpEF と関連が強く、その原因である可能性が考えられ（研究 3－1）、
- 4) Riser 型血圧変動は、HFpEF において心血管予後の独立した予測因子であることを見出した（研究 3－2）。

本論文の意義

血圧と中枢性疾患および心疾患は病因論的にも互いに密接な関係にあるが、その実態はまだ十分に明らかにされたとはいえない。その理由のひとつとして、従来の高血圧定義が診察室血圧から発せられたものであり、近年家庭血圧の普及により漸くその定義と臨床的意義も国内外で修正されるに至っている。さらに患者の夜間血圧についてはその臨床的意義は十分理解されておらず、今後技術の進歩による血圧測定の大規模化に伴い、その臨床的意義を明らかにすることは極めて重要である。本研究はまず夜間血圧を目的としたところに新規性があり、かつ中枢神経疾患や心疾患との関係を明らかにし結果として臨床的にも重要な意義をもつ結論が得られるに至った。さらに、夜間高血圧への介入が脳卒中予防および認知機能に有意な関連があることを示し、特に現在増加しつつあるも有効な薬物療法が確立していない HFpEF において夜間血圧の Riser パターンが高リスクであることを明らかにした意義は大きい。これらはすでに複数の英文原著論文に纏められ出版されておりすでに個々の研究テーマは専門領域の間では受け入れられ、学説となっている。

さらに、これらの臨床研究が自治医科大学および栃木県地域の関連病院 4 施設の多施設で、継続的に行われたことも特筆に値する。

試問の結果の要旨

学位審査会は 2018 年 4 月 5 日午後 4 時 45 分より、医学部教育研究棟セミナー室 21 において行われた。まず小森氏より、自己紹介に引きつづき研究内容についてのスライドを用いたプレゼンテーションが行われた。続いて、審査委員から以下のような質問がなされた。

藤本茂委員

1. 研究 1 の題名・本文中に「脳卒中予後」と記載があるが、「脳卒中予後」では脳卒中を生じた後の予後といった意味合いになる。「脳卒中発症について」とすべきである。
2. 脳卒中の内訳についての記載が必要である。
3. 研究 2 は横断解析であり、MMSE スコアと Riser の関係は因果関係まで言及できない。
4. 脳卒中のリスクとして心臓の拡張障害が関与しているとの報告があり、反映すべきである。
5. 心房細動が脳卒中後の認知機能低下と関連するとの報告があり、反映すべきである。

石川鎮清委員

1. 図 2. 血圧変動パターンの例に **Extreme dipper** について示されているが、本文中には記載が無い。
2. 表 1 の題名が不適切である。
3. 図 5. カプランマイヤー法に **N** が記載されていない。
4. 研究ごとに結論とするよりも、「小括」もしくは「まとめ」とした方が良い。
5. 図 7、図 8 の略語をスペルアウトすべきである。

藤田英雄委員長

1. 対象患者が **Stage C,D** 心不全を対象としていることを記述すべきである。
2. **ABPM** の再現性について記載すべきである。
3. **Riser** 型血圧変動の規定因子や機序について追記が望ましい。
4. 心不全の夜間血圧上昇に対し、どのような治療介入が最も効果的かについて（体液貯留への介入が重要であることなど）を追記し、臨床的意義を明記するとよい。

これを受け審査委員会では小森氏はその場で答えられる範囲で丁寧な考察を行い、即答可能な事項については適切な回答を行った。検討すべき問題点を再確認したのち、小森氏は委員からの全ての質問に真摯に回答する形で論文を改訂した。2018 年 4 月 15 日に提出された改訂版では上掲のすべての疑問点や提案内容に対して適切な説明や加筆が反映され、更に論理的・合理的な内容となった。全ての審査委員が学位論文としての適格性を確認し、医学博士を授与する要件を満たしていることを確認した。