

## 【18】

氏 名	古 <sup>ふる</sup> 市 <sup>いち</sup> 将 <sup>まさ</sup> 人 <sup>ひと</sup>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第734号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（循環器・腎臓）)
学位論文題目	<b>Analysis of factors relating to day-to-day home blood pressure variation in hypertensive patients</b> (高血圧患者における家庭血圧の変動に関連する因子の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 山 口 重 樹 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 阿 部 七 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

心血管イベントの発生及び循環器系臓器障害の進展には、高血圧が主要な危険因子として寄与する。従って、高血圧患者の予後改善には、厳格な血圧管理が重要な問題となる。近年、血圧レベルだけでなく、血圧の日内変動や外来受診毎に測定された血圧値の変動が心血管疾患のリスクに影響を与えることが報告されている。また、家庭血圧は、診察室血圧に比べ、患者の予後予測能に優れることが示されているが、その変動性について検討した成績は少ない。

#### 【目 的】

本研究では、実地臨床に即して、外来で降圧治療を受けている患者の1年間にわたる診察室血圧と家庭血圧の変動性に関連する因子を検討した。

#### 【対象と方法】

外来にて降圧治療中で家庭血圧を記録している高血圧患者83名を対象とした。1年間にわたって、各回の診察室血圧とともに家庭血圧は毎回診察日前の5-7日間の朝晩に記録した測定値を収集し、それぞれ変動係数 (coefficient of variation : CV) を計算した。対象患者の背景因子、身体所見、合併症、服薬内容とともに血液検査などの評価を行った。

2群間の比較はt-testあるいはWilcoxon testにより検定し、3群間の比較にはANOVAおよびpost-hocの群間比較にはDunnettのt-testを用いた。p<0.05を有意とした。

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認され、対象症例よりインフォームドコンセントを

得て行われた。

### 【結 果】

診察室血圧の平均は131/77mmHg、朝の家庭血圧は130/76mmHg、夜の家庭血圧は126/73mmHgで、診察室血圧は朝の家庭血圧と同等、夜の家庭血圧より高値であった。診察室血圧のCVは7.2/7.4%、朝の家庭血圧のCVは6.1/7.0%、夜の家庭血圧のCVは6.5/7.7%であり、有意差は認められなかった。朝の家庭血圧と夜の家庭血圧のCVは強い相関を示したが、家庭血圧のCVと診察室血圧のCVの間の相関は有意ではなかった。CVと背景因子や合併症との関係では、糖尿病合併例では収縮期診察室血圧のCVが大きく (7.8 vs 6.1%,  $p=0.025$ )、また、朝の拡張期家庭血圧と夜の拡張期家庭血圧のCVは血清クレアチニンおよびeGFRと相関した ( $r=0.302/0.345$ ,  $p=0.005/0.003$ ;  $r=-0.223/-0.249$ ,  $p=0.047/0.034$ )。また、心血管疾患合併例では朝の拡張期血圧のCVが大きかった (8.2/6.6%,  $p=0.023$ )。

### 【考 察】

本研究では、糖尿病合併例で収縮期診察室血圧のCVが糖尿病非合併例に対し高値であったが、これは糖尿病による圧受容体反射や自律神経の障害が影響したと考えられる。また、心血管疾患合併例で朝の拡張期血圧のCVが高かったが、これは心血管疾患合併例では動脈硬化の進展により血管壁の弾性が損なわれていることが原因として考えられる。さらに、慢性腎臓病合併例では、拡張期診察室血圧のCV、夜の拡張期家庭血圧のCVおよび夜の収縮期家庭血圧は非合併例より高値を示している。これは過去の研究で腎機能障害が血圧の日内変動に影響を及ぼしnon-dipper型の血圧日内変動の変化をきたすが、それらが利尿薬で是正されるということを示されるように、腎機能障害による尿中へのナトリウム排泄障害が体液量に影響をきたし、その結果、特に夜間血圧に影響していることが推測される。

### 【結 論】

診察室血圧は家庭血圧とは異なる変動を示し、糖尿病、心血管疾患の合併や腎機能の低下が血圧変動の増大と関係すると考えられる。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

心血管イベントの発生及び循環器系臓器障害の進展には、高血圧が主要な危険因子として寄与するため、高血圧患者の予後改善には、厳格な血圧管理が重要な問題である。近年、血圧レベルだけでなく、血圧の日内変動や外来受診毎に測定された血圧値の変動が心血管疾患のリスクに影響を与えることが報告されている。また、家庭血圧は、診察室血圧に比べ、患者の予後予測能に優れることが示されているが、その変動性について検討した報告は少ない。申請論文では、実地臨床に即した形で、外来で降圧治療を受けている高血圧患者83名の1年間にわたる診察室血圧と家庭血圧を評価し、その変動性に関連する因子を検討している。

結果として、朝の家庭血圧と夜の家庭血圧の変動係数に強い相関が確認されたが、家庭血圧と診察

室血圧の変動係数では、有意な相関は認められなかった。また、変動係数と背景因子や合併症との関係では、糖尿病合併例では収縮期診察室血圧の変動係数が大きく、拡張期家庭血圧の変動係数は血清クレアチニンおよびeGFRと相関していた。さらに、心血管疾患合併例では朝の拡張期血圧の変動係数が大きかった。

申請論文では、糖尿病合併例で収縮期診察室血圧の変動係数が糖尿病非合併例に対し高値であった理由として糖尿病による圧受容体反射や自律神経の障害の影響と推測しており、心血管疾患合併例での変動性については動脈硬化の進展により血管壁の弾性が低下していることが寄与すると論じている。また、慢性腎臓病合併例では診察室および夜間の拡張期血圧の変動係数が大きくなっていることについて、過去の研究での腎障害時の血圧変動が利尿薬で是正されることをもとに、腎機能障害による尿中へのナトリウム排泄障害により体液量が増加し、夜間血圧に影響を及ぼしていると考えられている。

そして上記の結果をもとに診察室血圧は家庭血圧とは異なる変動を示し、糖尿病、心血管疾患の合併や腎機能の低下が血圧変動の増大と関係すると結論づけている。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、同意を得た外来通院患者83名の診察室および家庭血圧の記録を収集し、他の関連する疾患の合併・既往や関連すると考えられる検査を網羅し、解析を行っている。得られたデータを客観的に統計解析されており、その方法も適切であり、本研究の方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

高血圧診療において血圧の変動性が心血管イベント発症のリスクになることが知られており、携帯式24時間血圧計を用いた日内変動に関する成績が多く報告されている。しかし、実地臨床の高血圧診療において行われている診察毎の血圧および家庭血圧の変動に関する報告はまだ少なく、本研究はその点に着目した点が新奇性・独創性に優れており臨床での応用にも期待できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では診察室血圧と家庭血圧が異なる変動を示していることと、糖尿病、腎機能低下、心血管疾患合併という高血圧と関連の深い因子がそれに関連していることを結論としている。この結論は糖尿病の合併症および慢性腎臓病や心血管疾患の病態生理において認められる所見にも矛盾がなく、妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、診察室および家庭血圧の変動性とそれに関連する因子について検討がなされており、血圧の変動性が心血管疾患の発症に関与することについては過去に多くの報告があるが、その知見をさらに深める検討を行ったという点で当該分野において意義のある研究である。さらに本研究の成績は一般的に測定される診察室および家庭血圧のデータに基づいており、その研究成果は実地臨床における血圧管理の向上に寄与するものである。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、循環器病学および腎臓病学に関し幅広い学識を有しており、過去の報告から高血圧患者

における血圧変動という実地臨床に即した研究に着手している。データの収集方法やその統計学的解析・評価も適切であり、そこから得られる情報に関し適切な考察を行い意義のある結論を出している。よって、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は、高血圧患者における診察室および家庭血圧の変動に関し実地臨床と密接に関連する新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、今後の高血圧診療に有用かつ当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

#### **（主論文公表誌）**

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(45 : 61-72, 2018)