



Morning rise of blood pressure assessed by home blood pressure monitoring is associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients receiving long term antihypertensive medication.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-01-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渋谷, 祐子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/820

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 6 2 号	学位授与年月日	平成 2 1 年 3 月 1 0 日
氏 名	渋谷 祐 子		
論文題目	Morning rise of blood pressure assessed by home blood pressure monitoring is associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients receiving long term antihypertensive medication. (長期治療下高血圧患者の家庭血圧測定による早朝血圧上昇は、左室肥大と関連する)		

博士(医学) 渋谷 祐子

論文題目

Morning rise of blood pressure assessed by home blood pressure monitoring is associated with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients receiving long term antihypertensive medication.

(長期治療下高血圧患者の家庭血圧測定による早朝血圧上昇は、左室肥大と関連する)

論文内容の要旨

[はじめに]

早朝高血圧は、高血圧性血管合併症の重要な危険因子であると推測されている。朝の血圧上昇は、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)により診断が行われてきたが、ABPMは、患者への負担が大きく、再現性も問題視されている。家庭血圧測定に用いられる上腕型自動血圧計は、精度も水銀血圧計と一致することが知られており、本研究では、治療下の高血圧患者の早朝血圧上昇と高血圧合併症の関連について家庭血圧計を用いて明らかにする。

[患者ならびに方法]

対象は、1年以上降圧剤を変更していない626例(男421例、女205例、平均年齢61.3歳)である。二次性高血圧、高度肥満、糖尿病、腎障害、肝障害は除外した。家庭血圧は、上腕型自動血圧計(オムロンHEM737か757、オムロン社、京都)を用い、座位で起床後30分と就寝前の一泊2回測定するように指導した。家庭血圧のコントロールの指標(ME Ave)として朝と眠前の血圧値の平均値を、早朝の血圧上昇の指標として朝と眠前の血圧値の差(ME Dif)を用いた。ME Difが、10 mmHg以上の群を早朝血圧上昇群、10 mmHg未満を早朝血圧非上昇群とした。心臓超音波検査から、Deverouxらの計算式で左室心筋重量係数(LVMI)を算出し、高血圧性血管合併症の指標とした。早朝空腹30分安静臥床後、血算、生化学検査、内分泌検査用の採血を行った。インスリン抵抗性の指標として、HOMA指数(homeostasis model assessment index: $\text{IRI} = \mu\text{U/ml} \times \text{FBS mg/dL} \div 405$)を算出し、これを用いた。群間の比較は、一元配置分散分析を用いた。ピアソン相関係数で、LVMIを目的変数とし独立変数との単相関を求めた。単変量解析で求めた独立因子で段階的回帰分析を用いた。

[結果]

対象患者の高血圧歴は 14.0 ± 9.8 年で降圧薬内服歴は 8.3 ± 7.7 年であった。降圧剤はCa拮抗薬87.3%、RAS阻害薬22.5%、 α 遮断薬11.8%、 β 遮断薬16.9%、利尿薬5.9%で、降圧薬の種類は 1.44 ± 0.62 種類/日であった。患者は、ME Ave、ME DifからME Aveが135 mmHg未満と以上、ME Dif 10 mmHg未満と以上に分けることにより、早朝高血圧を伴わない血圧コントロール良好群(ME Ave<135 mmHg and ME Dif<10 mmHg)、早朝血圧上昇を伴う血圧コントロール良好群(ME Ave<135 mmHg and ME Dif $\geq$ 10 mmHg)、早朝血圧上昇を伴わない血圧コントロール不良群(ME Ave $\geq$ 135 mmHg and ME < 10 mmHg)、早朝血圧上昇を伴う血圧コントロール不良群(ME Ave $\geq$ 135 mmHg and ME Dif $\geq$ 10 mmHg)の4群に分類した。血圧コントロール良好群で、早朝血圧上昇を伴うものと伴わないもののLVMIは 122.9 ± 22.7 vs. $92.7 \pm 15.6 \text{ g/m}^2$ 、 $p<0.001$ 、血圧コントロール不良群で早朝血圧上昇を伴うものと伴わないもののLVMIは 136.8 ± 21.9 vs. $100.2 \pm 17.5 \text{ g/m}^2$ 、 $p<0.001$ であった。段階的回帰分析を用いて、LVMIの説明因子を求めるとME Dif、ME Ave、 β 遮断薬使用、HOMA指数で、その中でME Difが最もLVMIに寄与する因子であった($R^2=35.1\%$ 全対象患者、 $p<0.001$)。

[考察]

高血圧血管合併症としてLVMIを用い、寄与因子を検討した。LVMIは、早朝血圧上昇患者において増大し、寄与率は単独で35%であった。他の選択された因子は、ME Ave、 β 遮断薬の使用、インスリン抵抗性であるが、これらの寄与率は13.7%である。朝の血圧上昇は、朝の血圧値とは独立した高血圧臓器障害の予知因子として報告されているが、今回の研究も過去の研究と同様に朝の血圧上昇が、左室心肥大の強い予知因子であることを示すものである。

降圧剤に関しては、 β 遮断薬の使用が、血圧コントロール良好群、不良群両群において早朝血圧上昇患者に多く、段階的回帰分析においても β 遮断薬の使用は、LVMI増大と関連していた。過去の研究で β 遮断薬のアテノロールが、Ca拮抗薬やACE抑制薬と比して、末梢動脈圧低下作用は同等であるが、中心動脈圧低下作用は小さいこと、また β 遮断薬のアテノロールが、Ca拮抗薬アムロジピンに比較して中心動脈圧低下作用が小さいことが大規模臨床試験で報告されており、 β 遮断薬には、左室心肥大に影響する中心動脈圧に影響する作用が小さいためと推測する。

インスリン抵抗性のLVMIに対する影響は、段階的回帰分析でHOMA指数はLVMIに対して3.4%の影響を示した。インスリン抵抗性と心肥大については、住民対象研究や未治療の高血圧患者の横断研究においても示されており、これらの研究結果と一致するものであると考える。

[結論]

長期間治療されている高血圧患者において、家庭血圧測定によって規定した早朝血圧上昇は、心臓エコーにより評価した左室肥大と関連した。これは、早朝高血圧が、高血圧性血管合併症の重要な危険因子であること示唆する結果である。

論文審査の結果の要旨

早朝高血圧は、高血圧性血管合併症の重要な危険因子であると推測されている。朝の血圧上昇は、24時間自由行動下血圧測定（ABPM）により診断が行われてきたが、ABPMは、患者への負担が大きく、再現性も問題視されている。申請者らは、治療下の高血圧患者の早朝血圧上昇と高血圧合併症の関連について、家庭血圧計を用いて検討した。

[患者ならびに方法]

対象は、1年以上降圧剤を変更していない626例（男421例、女205例、平均年齢61.3歳）で、二次性高血圧、高度肥満、糖尿病、腎障害、肝障害は除外した。家庭血圧は、上腕型自動血圧計を用い、座位で起床後は朝食前、内服前と就寝前の一日2回測定するように指導した。家庭血圧のコントロールの指標（ME Ave）として朝と眠前の血圧値の平均値を、早朝の血圧上昇の指標として朝と眠前の血圧値の差（ME Dif）を用いた。ME Difが、10 mmHg以上の群を早朝血圧上昇群、10 mmHg未満を早朝血圧非上昇群とした。心臓超音波検査から、Deverouxらの計算式で左室心筋重量係数（LVMI）を算出し、高血圧性血管合併症の指標とした。午前中空腹30分安静臥床後、血算、生化学検査、内分泌検査用の採血を行った。群間の比較は、一元配置分散分析を用いた。ピアソン相関係数で、LVMIを目的変数とし説明変数との単相関を求めた。単変量解析で求めた独立因子で段階的回帰分析を用いた。

[結果]

患者は、ME Ave、ME Dif から ME Ave が 135 mmHg 未満と以上、ME Dif 10 mmHg 未満と以上に分けることにより、早朝高血圧を伴わない血圧コントロール良好群 (ME Ave<135 mmHg and ME Dif<10 mmHg)、早朝血圧上昇を伴う血圧コントロール良好群 (ME Ave<135 mmHg and ME Dif $\geq$ 10 mmHg)、早朝血圧上昇を伴わない血圧コントロール不良群 (ME Ave $\geq$ 135 mmHg and ME Dif< 10 mmHg)、早朝血圧上昇を伴う血圧コントロール不良群 (ME Ave $\geq$ 135 mmHg and ME Dif $\geq$ 10 mmHg) の 4 群に分類した。血圧コントロール良好群で、早朝血圧上昇を伴うものと伴わないものの LVMI は 122.9 ± 22.7 vs. 92.7 ± 15.6 g/m²、 $p<0.001$ 、血圧コントロール不良群で早朝血圧上昇を伴うものと伴わないものの LVMI は 136.8 ± 21.9 vs. 100.2 ± 17.5 g/m²、 $p<0.001$ である。段階的回帰分析を用いて、LVMI の説明因子を求めると ME Dif、ME Ave、 β 拮抗薬使用、HOMA 指数で、その中で ME Dif が最も LVMI に寄与する因子であった ($R^2=35.1\%$ 全対象患者、 $p<0.001$)。

[考察]

高血圧血管合併症として LVMI を用い、寄与因子を検討した。LVMI は、早朝血圧上昇患者において増大し、寄与率は単独で 35%であった。他の選択された因子は、ME Ave、 β 遮断薬の使用、インスリン抵抗性であるが、これらの寄与率は 13.7%であった。今回の研究でも、過去の研究と同様に、朝の血圧上昇が、左室心肥大の強い予知因子であることを示すものである。降圧剤に関しては、段階的回帰分析においても β 遮断薬の使用は、LVMI 増大と関連していた。 β 遮断薬には、左室心肥大に影響する中心動脈圧に影響する作用が小さいためと推測した。インスリン抵抗性の LVMI に対する影響は、段階的回帰分析で HOMA 指数は LVMI に対して 3.4%の影響を示したことから推測された。

[結論]

治療下高血圧患者において家庭血圧測定により同定された朝の血圧上昇は、高血圧臓器障害である左室心肥大に強く関連する。

審査委員会では、家庭血圧を用いた臨床研究により、朝の血圧上昇が左室心肥大に関連することを明らかにしたことを高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 家庭血圧測定の時間と測定回数をどう決めたか
- 2) 家庭血圧の信頼性について
- 3) 血圧の季節変動をどのように解析したか
- 4) ME Ave を 135 mmHg で血圧コントロールの良好群と不良群に分けた根拠
- 5) ME Dif の 10 mmHg 以上を早朝血圧上昇とした根拠
- 6) 心エコーの測定法と測定者
- 7) LVMI を臓器障害の指標として用いた理由
- 8) 早朝高血圧と脳梗塞との関係はあるか
- 9) 高血圧の罹病期間と臓器障害との関連はどうか
- 10) 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) との比較
- 11) 拡張期血圧や脈圧と、高血圧臓器障害との関係はあるか
- 12) Dipper、Non-dipper と早朝高血圧との関係は

- 13) 中心動脈圧の測定法と意義について
- 14) β 遮断薬の使用やインスリン抵抗性が臓器障害と関連したことの理由
- 15) 横断研究の問題と限界に関して

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査	林 秀晴	
副査	渡邊 裕司	加藤 明彦