

授与番号	甲第 1872 号
------	-----------

論文内容の要旨

Utility of urinary albumin excretion as an index for stratifying the residual cardiovascular risk in patients undergoing antihypertensive agents treatment

(降圧薬服用者における残存する心血管疾患リスクを層別する指標としての尿中アルブミンの有用性)

(菊池調, 田中文隆, 中村元行, 丹野高三, 小野田敏行, 大澤正樹, 坂田清美, 大間々真一, 小笠原邦昭, 米倉佑貴, 板井一好, 栗林徹, 石垣泰, 岡山明, 旭浩一)

(Journal of Hypertension 39 巻, 12 号, 2021 年 12 月掲載)

I. 研究目的

高血圧症は心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease : ASCVD) 発症のリスクに最も寄与する因子として知られている。薬物による降圧療法により, ASCVD 発症のリスクが低減することがこれまでの臨床試験上明らかにされている。一方で, 降圧薬服用者は非服用者と比較して, 良好な血圧管理にもかかわらず ASCVD のリスクが依然高いことが観察研究で報告されている。この服用者の ASCVD の残存リスクには, 高血圧性臓器障害が一部関与していることが報告されている。その一つの指標である尿中アルブミンは, 簡便で侵襲を伴わずに評価が可能であり, さらに ASCVD 発症の強力な予測指標として知られている。よって, 降圧薬服用者の ASCVD 残存リスクの層別において, 尿中アルブミンは有用な指標かもしれない。しかし, 地域住民を対象とした研究ではこの仮説は明確に検証されていない。

我々は, 降圧薬服用者における ASCVD 発症の残存リスクの層別にアルブミン尿が有用であるかどうかを明らかにするために, 本研究を行った。

II. 研究対象ならび方法

研究デザインは前向きコホート研究である。岩手県北地域コホート研究の二戸および久慈医療圏に居住する研究参加者 15,927 名のうち, 40 歳未満, ASCVD 既往例, 収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上, 尿中アルブミン/クレアチニン比 (urinary albumin-to-creatinine ratio : UACR) 300mg/gCr 以上を除外した 13,082 名を対象として以下の解析を行った。対象のベースライン時点での血圧値を日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2019 に則り, 正常血圧 (収縮期血圧 < 120mmHg かつ拡張期血圧 < 80mmHg), 正常高値血圧 (収縮期血圧 120-129mmHg かつ拡張期血圧 < 80mmHg), 高値血圧 (収縮期血圧 130-139mmHg かつ/または拡張期血圧 80-89mmHg), I 度高血圧 (収縮期血圧 140-159mmHg かつ/または拡張期血圧 90-99mmHg) の 4 つのカテゴリーに分類した。また, 降圧薬服用者のベースライン時点での UACR を男女別の中央値 (男性 15.4mg/gCr, 女性 19.0mg/gCr) により 2 群に分類した。

降圧薬の服用，非服用群別に参加者のベースライン・データ（年齢，性別，body mass index：BMI，estimated glomerular filtration rate：eGFR，糖尿病，脂質異常症，心房細動，喫煙，収縮期/拡張期血圧）の特徴を記述した。

ASCVD を脳卒中または心筋梗塞/心臓突然死，心不全のいずれかの初回発症の複合アウトカムと定義した。血圧カテゴリーと ASCVD 発症および血圧と UACR の複合カテゴリーと ASCVD 発症との関連を年齢，性別，BMI，eGFR，糖尿病，脂質異常症，心房細動，喫煙状況を含む Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて，ASCVD 発症の多変量調整ハザード比 (hazard ratio:HR) を算出した。解析には SPSS ソフトウェアを用い， $P < 0.05$ を統計的有意とした。

Ⅲ. 研究結果

1. 全参加者 13,082 人のうち降圧薬服用者は 2,930 人 (22.4%)，男性は 4,312 人 (33.0%) であった。
2. 平均追跡期間は 10.6 ± 2.6 年，ASCVD 発症は 994 人 (7.6%)，内訳は脳卒中 699 人，心筋梗塞/心臓突然死 145 人，心不全 150 人であった。ASCVD 発症は降圧薬非服用群で 633 人 (6.3%)，降圧薬服用群で 359 人 (12.3%) であった。
3. 降圧薬非服用群の ASCVD 発症の多変量調整 HR は，正常血圧群に比して正常高値血圧群で 1.26 (95%信頼区間 0.99-1.61)，高値血圧群で 1.30 (同 1.04-1.62)，I 度高血圧群で 2.05 (同 1.67-2.51) と血圧カテゴリー上昇に伴う有意な上昇を認めた (P for trend < 0.001)。
4. 一方で，降圧薬服用群の ASCVD 発症の多変量調整 HR は，正常血圧群に比して正常高値血圧群で 1.15 (95%信頼区間 0.81-1.64)，高値血圧群で 1.14 (同 0.83-1.58)，I 度高血圧群で 1.39 (同 1.03-1.88) と血圧カテゴリー上昇に伴い上昇したが，この傾向は有意ではなかった (P for trend 0.141)。
5. 降圧薬非服用かつ正常血圧群に比して，降圧薬服用群では全ての血圧カテゴリーにおいて ASCVD 発症の多変量調整 HR は有意に高く，降圧薬服用群の正常血圧群でさえ 1.69 (同 1.26-2.27) と HR の有意な上昇が認められた。
6. 降圧薬非服用群に比して，降圧薬服用群 (UACR で 2 群に分類) の ASCVD 発症の多変量調整 HR は，低 UACR 群で上昇しなかったが，高 UACR 群で有意に上昇した (全て $P < 0.020$)。この傾向は I 度高血圧群よりも正常血圧群～高値血圧群でより明らかであった。
7. 血圧および UACR カテゴリー別の降圧薬服用群の ASCVD 発症の多変量調整 HR は，降圧薬非服用群の正常血圧群に比して，低 UACR かつ正常血圧群～高値血圧群では有意な上昇は認められなかった。一方で，高 UACR かつ正常血圧群～高値血圧群で HR の有意な上昇が認められ (全て $P < 0.001$)，降圧薬非服用かつ I 度高血圧群と同程度であった。
8. この傾向は，年齢 (70 歳未満または 70 歳以上)，性別および糖尿病非既往例におけるサブ解析においても同様であった。

Ⅳ. 結 語

尿中アルブミンは，血圧管理が良好な降圧薬服用者の ASCVD の残存リスクの層別において有用な指標である。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 森野 禎浩 (内科学講座：循環器内科分野)

副査 講師 高橋 智弘 (救急・災害・総合医学講座総合診療医学部門)

副査 准教授 鈴木 泰 (岩手県高度救命救急センター)

高血圧症は心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD) 発症に最も寄与する危険因子であり、降圧療法によりそのリスクが低減することがわかっている。しかしながら、薬物治療下でもなお ASCVD を発症する患者が存在し、こうした患者を対象とした検討が少ない (研究の経緯)。そこで、ASCVD の残存リスクの層別に、強力なリスク因子として知られる尿中アルブミンが有用であるかを検証した (研究の作業仮説)。岩手県北地域コホート研究参加者 15,927 名のうち、40 歳未満、ASCVD 既往例、収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上、尿中アルブミン・クレアチニン比 (urinary albumin-to-creatinine ratio: UACR)300mg/gCr 以上を除外した 13,082 名を研究対象とした。脳卒中または心筋梗塞、心臓突然死、心不全のいずれかの初回発症の複合アウトカムを ASCVD のエンドポイントに定義し、到達血圧のカテゴリ、UACR、その他既知の危険因子を含む Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、ASCVD 発症の多変量調整ハザード比(Hazard ratio: HR)を算出し、登録時の降圧薬内服の有無で大別した 2 群で比較した (方法の概略)。平均追跡期間 10.6 ± 2.6 年で、降圧薬非服用群で見られた血圧カテゴリー上昇に伴う有意な ASCVD 発症リスク上昇は、服用群内では認められなかったが、薬剤服用群の正常血圧群でさえ、非服用群のそれに比べると有意に発症リスクが高かった(HR=1.69)。尿中アルブミンに関する検討において、降圧薬服用群の多変量調整 HR は、非服用群より高 UACR 群で有意に上昇し、この 2 群間の差は正常血圧～高値血圧群においてより明らかだった (結果の概略)。

本論文は、血圧管理が良好な降圧薬服用者の ASCVD 残存リスクの層別化に、尿中アルブミンが有用なことを明らかにし、高血圧の管理・治療の質向上に有益な情報と考えられ、学位に値する (研究の価値)。

試験・諮問の結果の要旨

本研究のデザインや得られた結果、腎臓と ASCVD の関連、今後の介入研究の想起などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有している。また、剽窃・盗作等の研究不正はない。

参考文献

- 1) Additional prognostic value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in traditional cardiovascular risk assessments in chronic kidney disease (慢性腎臓病患者における従来の心血管疾患リスクの評価における心電図の左室肥大の予後評価の追加的価値) (田中文隆, 他 16 名と共著). *Journal of Hypertension* 38 巻,6 号, 2020 年 6 月掲載
- 2) 敗血症性ショックに対する PMX-HP の施行タイミングと施行時間について (鈴木泰, 他 10 名と共著). *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 24 巻, 1 号,2020 年 12 月掲載